Aus der Klinik Aprath bei Wülfrath
Chefarzt: Prof. Dr. med. Kurt Simon

MUCOVISCIDOSE

(Cystische Pancreasfibrose, Cystic Fibrosis)

Systematische Schweißchloriduntersuchungen an einer Lungenklinik zur Aufdeckung ungewöhnlicher Verlaufsformen dieser Krankheit und zur Frage einer möglichen Beziehung der Mucoviscidose zu chronischen Lungenerkrankungen.

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Gerd Holzschneider
1978

1979

Aus der Klinik Aprath bei Wülfrath
Chefarzt: Prof.Dr.med.Kurt Simon

M U C O V I S C I D O S E

(Cystische Pancreasfibrose, Cystic Fibrosis)

Systematische Schweißchloriduntersuchungen
an einer Lungenklinik zur Aufdeckung
ungewöhnlicher Verlaufsformen dieser Krankheit
und zur Frage einer möglichen Beziehung der
Mucoviscidose zu chronischen Lungenerkrankungen

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Gerd Holzschneider
1978

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof.Dr.Reinauer

Referent
gez.: Prof.Dr.K.Simon

Korreferent
gez.: Prof.Dr.J.Bremer

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhalt

I. Teil

	Seite
Einleitung und Problemstellung	5
Historie	
Genetik und Häufigkeit, Heterozygotentests	10
Ätiologie und Pathogenese, Pathophysiologie, Cystic Fibrosis - Faktor	13
Diagnostik der Mucoviscidose	17
Der Schweißtest 1) Physiologie der Schweißdrüse	18
2) Der Schweißdrüsendefekt bei Mucoviscidose	20
3) Schweißtestmethoden	21
a) Methode nach Gibson und Cooke b) andere Schweißtest-Methoden z.B. Elektroden	23
Elektrolytbestimmungen der Nägel und des Parotissekretes	26
Faktoren und andere Erkrankungen, welche die Schweißelektrolytkonzentration beeinflussen können	28
Sogenannte Normalwerte	
Schweißelektrolyte bei heterozygoten Genträgern der Mucoviscidose	36
Cystische Fibrose- Screening, B.M. - Test-Meconium	37
Klinik der Mucoviscidose:	40
Therapie: 1) Behandlung der pulmonalen Symptome	45
2) Behandlung der Verdauungsbeschwerden	47
Prognose:	48
Die sogenannte Erwachsenen-Mucoviscidose und die "atypischen Formen" der Cystischen Fibrose	49
I. Gruppe: homocygote Cystische Fibrose-Patienten, die erwachsen werden	
II. Gruppe: atypische Formen der Mucoviscidose	51
a) Formen mit mildem Verlauf b) Formen mit später Manifestation	
Die Erwachsenen-Mucoviscidose nach Bohn und Koch	53
Die Mucoviscidose als mögliche Ursache verschiedener Lungenerkrankungen im Erwachsenenalter	55

II. Teil

	Seite
Eigene Untersuchungen	64
Methodik	65
Gerätebeschreibung des Cystic Fibrosis-Analyzer	
Testvorgang	
Patientengut	68
Ergebnisse	72
Fallbeschreibungen atypischer Formen der Mucoviscidose. Patienten mit anderen Erkrankungen und erhöhten Schweißchloridwerten	76
Diskussion	87
Kritische Wertung der Schweißelektrolytbestimmung mittels Orion Cystic Fibrosis-Analyzer	
Vergleich meiner Ergebnisse mit der Literatur	90
Kritische Wertung des Schweißtestes und des Begriffes der Normalwerte	93
Atypische Mucoviscidose	99
Genetik der atypischen Mucoviscidose	104
Beziehung der Mucoviscidose zu bestimmten Lungenerkrankungen	107
Zusammenfassung	116
Literaturnachweis	118

Einleitung und Problemstellung

Die Mucoviscidose = Cystische Pancreasfibrose (in der englischsprachigen Literatur: Cystic Fibrosis, internationale Abkürzung: C.F.) beschäftigt heute nicht länger allein den Pädiater, sondern hat in den letzten Jahren zunehmendes Interesse in der Allgemeinmedizin gefunden.

Die Mucoviscidose ist eine angeborene, autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung, die häufigste der weißen Rasse. Der primäre, ätiologisch bisher noch unbekannte Defekt äußert sich in einer Funktionsstörung der exokrinen Drüsen:

a) das Sekret der mucösen Drüsen zeigte eine erhöhte Viscosität (daher der Name: Mucoviscidose)

b) die serösen Drüsen,wie Tränen- und Schweißdrüsen, produzieren Sekret mit abnorm erhöhtem Elektrolytgehalt.

Dadurch kommt es am Pancreas zur Verlegung der Ausführungsgänge, zur Zystenbildung und Fibrosierung und zum Ausfall der Verdauungsenzyme.

In den Bronchien führt die Verlegung des Lumens zur mangelhaften Belüftung,gefolgt von rezidivierenden Infekten und Bronchiektasen.

Der erhöhte Natriumchlorid-Gehalt des Schweißes ist typisch für diese Krankheit.

Die Mucoviscidose galt lange Zeit als seltenes, jedoch tödliches Leiden, dem man machtlos gegenüberstand und dem die Betroffenen meist schon im Säuglingsalter zum Opfer fielen.

Eingehende Forschung hat jedoch gezeigt, daß es sich keineswegs um eine seltene Erkrankung handelt. Die Mucoviscidose wurde nur selten diagnostiziert. Mittlerweile ist das Bild dieser Erbkrankheit bekannter geworden. Die Mucoviscidose wird bei immer mehr Kindern frühzeitig erkannt. Obwohl die Prognose weiterhin als ernst gilt, haben die Lebenserwartungen der Patienten dank rechtzeitiger, konsequenter Therapie in den letzten Jahren deutlich zugenommen.

Neben dem Vollbild der Cystischen Fibrose finden sich vereinzelt sogenannte "atypische Verlaufsformen", welche meistens erst jenseits der Pubertät diagnostiziert werden und bis dahin oft als chronische Bronchitis angesehen werden.

Die Tatsache dieser "atypischen Formen" der Mucoviscidose (andere Bezeichnungen sind mitigierte oder inkomplette Formen bzw. "formes frustes" im französischen Sprachgebrauch) hat neben Problemen der Diagnostik, Klinik und Therapie besonders die Frage nach dem Erbmodus neu aufgeworfen.

Im I. Teil dieser Arbeit werden die Mucoviscidose im Kindesalter, die sogenannte Erwachsenen-Mucoviscidose

und atypische Verlaufsformen der Cystischen Fibrose beschrieben. Danach werden die Versuche der letzten 20 Jahre aufgezeigt, eine mögliche Beziehung der Mucoviscidose zu bestimmten Erkrankungen des Respirations- und Verdauungstraktes nachzuweisen.

Da hierbei und bei der Diagnosestellung der Mucoviscidose Schweißelektrolyte eine zentrale Rolle spielen, wird besonders auf die Physiologie der Schweißdrüse und die diversen Schweißtestmethoden eingegangen.

Im II. Teil folgen eigene Untersuchungen:

An 210 Patienten einer Lungenklinik wurden systematisch Schweißchloridbestimmungen mittels chlorid-sensibler Elektrode (Cystic Fibrosis - Analyzer der Firma Orion) durchgeführt zur Diagnostik atypischer Fälle der Cystischen Fibrose und zum Nachweis einer möglichen Beziehung der Mucoviscidose zu bestimmten Bronchialerkrankungen. Es werden das Phänomen der erhöhten Schweißelektrolyte, die Problematik des Schweißtestes, die diagnostischen und therapeutischen Schwierigkeiten der "atypischen Mucoviscidose" diskutiert und die Frage der Genetik-speziell der atypischen Formen-und der möglichen genetischen Beziehung der Mucoviscidose zu anderen Erkrankungen zu klären versucht.

Historie

1905 beschrieb Landsteiner erstmals bei einem Neugeborenen einen Meconiumileus, als dessen Ursache er pathologische Pancreasveränderungen vermutete.

Diese Arbeit wird als historischer Beginn der Erforschung der Mucoviscidose angesehen, obwohl sie erst nachträglich richtig einzuordnen ist.

1936 grenzten Fanconi, Uehlinger u. Knauer ein Krankheitsbild von der Coeliakie ab: Die kongenitale cystische Pancreasfibromatose mit Bronchiektasien. Schon damals beschrieben diese Autoren familiär gehäuftes Auftreten.

Die erste ausführliche klinische und pathologische Beschreibung von 49 Fällen der Cystischen Fibrose des Pancreas findet man in der Monographie von Dorothy Andersen (1938). Die Autorin unterteilt klinisch zwei Gruppen:

Erstens: Neugeborene mit Darmverschluß in der ersten Lebenswoche.

Zweitens: Kleinkinder mit Lungenaffektionen in Verbindung mit Verdauungsstörungen.

Pathologisch-anatomisch findet sie bei 22 eigenen Autopsien eine cystische Fibrose des Pancreas und Lungenveränderungen wie Bronchiektasien, Bronchitiden, Lobärpneumonien und Abzesse. In einigen Fällen Dünndarmatresie, Leberverfettung und Osteoporose. Auch hier in drei Fällen familiäre Häufung. Farber (1944) sieht die Ursache der

Krankheit in einer pathologischen Sekreteindickung aller schleimproduzierenden Drüsen und schlägt den Namen "Mucoviscidose" vor. Glanzmann, E. prägt 1946 die Bezeichnung "Dysporia entero - broncho - pancreatica congenita familiaris". Ein weiterer Meilenstein in der Erforschung der Cystischen Fibrose ist die Entdeckung der erhöhten Schweißelektrolyte bei Mucoviscidose-Kindern durch di Sant'Agnese und Darling 1953.

Heute zielt die Hauptforschungsrichtung auf die Entdeckung des "Basisdefektes" mit der Frage eines Enzymfehlers im Membrantransport.

Die Mucoviscidose gilt als Erbkrankheit mit autosomal-rezessivem Erbgang. Homozygote Genträger erkranken manifest. Es besteht kein Geschlechtsunterschied (Danks 1965, Carter 1967, Géry 1971, Conneally 1973, Reiderman 1974). Die Identität des defekten Gens ist noch ungeklärt. Die Häufigkeit der Cystischen Fibrose für die Bevölkerung mit europäischer Abstammung wird von Gilly (1971) mit 1 : 2000, von Brunecky (1972) mit 1 : 3300 Lebendgeburten angegeben. Sie ist aufgrund der Dunkelziffer nicht diagnostizierter Fälle möglicherweise größer.

Die Cystische Fibrose ist somit die häufigste Erbkrankheit der weißen Rasse, wohingegen sie bei andersfarbigen fast nie zu sehen ist. (Wright u. Morton 1968)

Neuerdings wird von einigen Autoren der autosomal-rezessive Erbgang nach der Mendel'schen Regel bei der Cystischen Fibrose in Frage gestellt.

Um die klinische und biologische Polymorphie der Mucoviscidose zu erklären, postulieren sie Heterogenität, d.h., daß zwei verschiedene oder sogar mehrere Gene für das Krankheitsbild verantwortlich sind. (Walbaum 1972, Conneally 1973, Danes 1973, Conover 1973). Bei einer Häufigkeit von 1 : 2500 wären nach der Weinberg'schen Regel 4 % der Bevölkerung heterozygote Genträger.

Diese hohe Zahl macht die Notwendigkeit eines Heterozygotenbestimmungstests für die genetische Beratung deutlich. Zur Zeit stehen mehrere Methoden zur Verfügung, die letztlich jedoch alle auf dem Nachweis des sogenannten Cystic Fibrosis-Faktors (CFF) beruhen (Rennert 1973):

1.) Nachweis der Zilien-Hemmung durch das Serum homo- und heterozygoter Mucoviscidose-Genträger (Bowman 1973, Danes 1975)

2.) Nachweis der Metachromasie bei Mucoviscidose-Fibroblasten oder -Lymphocyten Kulturen (Danes 1968, 1969, Geisler 1972, Rennert 1972)

3.) Nachweis des Cystic Fibrosis-Faktors mittels Immunelektrophorese (Wilson 1975, Forstner 1975)

Auf dem Prinzip der Fibroblasten-Metachromasie beruht auch die pränatale Cystische Fibrose-Diagnostik mittels Amniozentese und anschließender Gewebskultur (Nadler 1969). Nach anfänglichem Enthusiasmus ist die Beweiskraft dieser Tests mittlerweile sehr umstritten, da die Spezifität des Cystic Fibrosis-Faktors nicht bewiesen ist (Danes 1975, Wood 1976).

Auf mögliche Heterozygotentests mittels Schweißelektrolytbestimmung (Natriumchlorid und neuerdings Bromid) wird weiter unten eingegangen.

Als Ursache für die ungewöhnlich große Häufigkeit des homocygot meist letalen Cystic Fibrosis-Gens wird von

manchen Autoren ein sogenannter "Heterozygotenvorteil" postuliert, der entweder in überdurchschnittlicher Kinderzahl (Baumann 1958 und Knudson 1967) oder selektivem Schutz gegen bestimmte Erkrankungen besteht oder bestanden haben mag (E. Koch 1964).

Eine Neu-Mutationsrate läge um eine Zehnerpotenz höher als der Durchschnitt und ist als Erklärung unwahrscheinlich (Fuhrmann 1972).

Die Mucoviscidose ist eine generalisierte, erbliche Erkrankung der exokrinen Drüsen, deren Ätiologie bis heute nicht bekannt ist.

Als Basisdefekt vermutet man eine genetisch übertragene enzymatische Störung der Sekretproduktion, möglicherweise bedingt durch Defekte im Zellmembrantransport, wobei Calciumionen wahrscheinlich eine besondere Rolle spielen (Gilly 1973, Mc Combs 1973, Böhme 1974, Polly 1974, Bouwman 1976, di Sant'Agnese 1976, Martinez 1976).

Bei den serösen Drüsen steht ein Elektrolytausscheidungsdefekt im Vordergrund. Hierbei imponiert besonders die Erhöhung der Natriumchloridkonzentration des Schweißdrüsensekrets, welche erstmals 1953 von di Sant'Agnese und Darling als für die Mucoviscidose typisch beschrieben wurde. Die Schweißdrüsen bei der Mucoviscidose zeigen neben verminderter Natrium-Rückresorption des Ausführungsganges eine erhöhte Sekretion von Kalium und eine verminderte duktuläre H-ionen Sekretion. Die Folge ist ein natrium -, kalium,- und bicarbonatreicher Endschweiß. (Kaiser 1974).

Morphologische Veränderungen sind an den Schweißdrüsen nicht nachzuweisen (Martinez 1976).

Bei den mucösen Drüsen (Schleimdrüsen des Respirations- und Verdauungstraktes, besonders der Bronchien und des

exkretorischen Pancreas) kommt es zur Bildung eines abnorm viskösen Sekrets, deren Ursache bisher nicht bekannt ist.

Das eingedickte Sekret führt sekundär zu morphologischen Veränderungen der betreffenden Drüse (Röttger 1971, Oppenheimer 1973).

Im Pancreas kommt es zum Sekretstau in den Ausführungsgängen mit Dilatation,evtl. Cystenbildung und Obstruktion. Das Organparenchym wird atrophisch und fibrosiert. Die Langhans'schen Inseln des Pancreas bleiben jedoch unversehrt (Lapp 1968).

In der Leber kann die Sekreteindickung zur cholostatischen Cirrhose führen (Exss 1972, Oppenheimer 1975).

In der Lunge verlegt das visköse Bronchialsekret, welches ein idealer Nährboden für Bakterien ist, die Atemwege. Daneben kommt es zur Störung der Reinigungsfunktion der Zilien.

Anfangs ist die Verlegung der Bronchiolen noch unvollständig, so daß es über eine Art Ventilmechanismus zur Überblähung und zu einem substantiellen, obstruktiven Lungenemphysem kommt. Bei vollständigem Verschluß bilden sich Resorptionsatelektasen mit Fibrosierung des Parenchyms. Haemodynamisch ist ein Cor pulmonale die Folge (Bedrossian 1976).

Besondere Aufmerksamkeit der modernen biochemischen Forschung zur Klärung des Basisdefektes der Mucoviscidose

gilt dem sogenannten Cystic Fibrosis-Faktor (= CFF). (Bowman 1976). Mangos wies 1967 im Speichel von Cystische Fibrose-Patienten einen Faktor nach, der bei retrograder Perfusion in den Parotisausführungsgang der Ratte die Natrium-Rückresorption hemmt und zu einem salzreichen Sekret führt. Kaiser (1970) konnte diesen "Hemmfaktor" auch im Schweiß von Mucoviscidosekranken nachweisen, indem er Schweiß einer Cystischen Fibrose retrograd in gesunde Schweißdrüsen perfundierte und zum gleichen Ergebnis wie Mangos kam.

Die von Spock 1967 beschriebene Existenz eines Cystic Fibrosis- spezifischen Serumfaktors, der bei Einwirkung auf die Kaninchentrachealschleimhaut zur Asynchronie der sonst rhythmischen Zilienbewegung führt, wurde von Bowmann 1969 an Austernzilien bestätigt.

Man hat versucht, den Cystic Fibrosis-Faktor zu analysieren (Danes 1973, Conover 1973). Altland (1975) rechnet ihn als Protein mit einem MG von 1.000 - 10.000 der IgG-Fraktion zu.

Auch in Fibroblasten- und Leukozyten-Kulturen von Mucoviscidose-Patienten kann dieser Faktor nachgewiesen werden. (Danes 1973, Bowmann 1973, Conover 1973, Ward 1976). Da der Cystic Fibrosis-Faktor angeblich auch bei hetrozygoten Genträgern vorhanden ist, galt dies lange Zeit als Heterozygotentest (Bowmann 1973).

Ein weiteres, bisher noch unerforschtes Phänomen ist die Metachromasie von Cystic Fibrose-Fibroblasten und Leuco-

cyten-Kulturen (Danes 1968, 1969, 1973, Lykkegaard 1975).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es bisher der Forschung noch nicht gelungen ist, eine Beziehung zwischen dem biochemischen Ausdruck der Mucoviscidose und der genetischen Basis zu finden.

Diagnostik der Mucoviscidose

Die Diagnose der Mucoviscidose stützt sich primär auf die Kriterien chronisch-rezidivierende Lungenaffektionen und Verdauungs-und Gedeihstörungen (Bachmann 1968, Grüttner 1968).

Das klinische Bild der Cystischen Fibrose - auf welches weiter unten ausführlich eingegangen wird - kann sehr bunt sein und macht daher das frühzeitige Erkennen oft problematisch.

Differentialdiagnostisch kommen hauptsächlich in Betracht beim Neugeborenen mit Ileus: Morbus Hirschsprung, Darmatresie, Volvulus, Invagination, Hernien; im späteren Leben: die verschiedenen Malabsorptionssyndrome,speziell die Coeliakie,und besonders eine Vielfalt von Lungenerkrankungen z.B.: Tuberkulose, chronische Bronchitiden, allergische Bronchialerkrankungen,Atelektasen,Emphysem, und angeborene Leiden z.B. der Morbus Kartagener, Waben- und Cystenlungen.

Der Nachweis der erhöhten Schweißelektrolyte - 1953 von di Sant'Agnese und Darling inauguriert - sichert die Diagnose und gilt als diagnostischer Eckpfeiler. Ob es eine Cystische Fibrose ohne pathologisch erhöhte Schweißelektrolyte gibt, ist noch fraglich (Sarsfield 1975).

Der Schweißtest

1) Physiologie der Schweißdrüse

Da bei der Diagnostik der Mucoviscidose Schweißuntersuchungen eine übergeordnete Rolle spielen, ist zum Verständnis des Schweißtestes ein kurzer Einblick in die Physiologie der Schweißdrüse notwendig. (Flaschenträger: Physiologische Chemie 1957). Für diagnostische Zwecke interessieren bei der Cystischen Fibrose primär die eccrinen Schweißdrüsen. Sie sind nahezu über die ganze Haut verteilt. Diese Drüsen stehen im Dienst der Wasser- und Wärmeregulation. Sie sondern eine wäßrige Flüssigkeit ab, die neben Elektrolyten eine Reihe organischer Verbindungen u.a. Harnstoff, Milchsäure und Aminosäuren enthält.

Außerdem unterscheidet man die großen apokrinen Schweißdrüsen,speziell in der Achsel und Genitalgegend, welche nicht nur eine wäßrige Flüssigkeit ausscheiden, sondern auch abgeschnürte Cytoplasmapartikel sezernieren.

Die Innervation der Schweißdrüsen ist ungewöhnlich. Trotz anatomischer Zugehörigkeit ihrer Nervenfasern zum sympathischen System sind diese cholinergisch. Darauf beruht die Stimulation mit parasympathomimetischen Pharmaka wie Pilocarpin und Mecholyl-β-methylacetylcholinhydrochlorid.

Andererseits kann man jedoch auch mit adrenergen Substanzen die Schweißdrüsen anregen (Gibson 1968). Der Mechanismus

der Schweißproduktion ist noch wenig geklärt (Slegers 1964 und 1966). Erst Mikropunktionsuntersuchungen der Einzeldrüse gaben einigen Aufschluß (Schulz 1968, Emrich 1968, Kaiser 1971).

Der im Drüsenknäuel gebildete Primärschweiß ist plasmaisoton oder etwas hyperton. Die Rückresorption der Elektrolyte - speziell Natriumchlorid - findet im Ausführungsgang statt, so daß der sezernierte Schweiß im Vergleich zum Plasma hypoton ist.

Die Schweißelektrolytkonzentration ist jedoch abhängig von der Flußrate. Bei zunehmender Flußrate steigt die Natriumchloridkonzentration an (Gibson 1963, Cage 1966). Die Rückresorptionskapazität für Natrium und Chlorid scheint begrenzt zu sein. Manche Autoren sprechen von der "Ermüdung der Schweißdrüse" (Amendt 1971). Unterschiede der Schweißelektrolytkonzentration zwischen Männern und Frauen bestehen nicht (Anderson 1960, Lobeck 1962).

2) Der Schweißdrüsendefekt bei Mucoviscidose

Vergleichende Untersuchungen haben gezeigt,daß der Primärschweiß bei der Cystischen Fibrose nicht verändert ist (Cage 1966, Schulz 1968, Kaiser 1971). Ebenso besteht kein Unterschied in der Schweißrate und Schweißmenge (Cage 1966, Emrich 1968). Die Konzentration der organischen Stoffe ist ebenfalls normal (Clarke 1961).

Der Defekt bei der Mucoviscidose liegt in der mangelnden Natriumchloridrückresorption im Ausführungsgang der Schweißdrüse (Schulz 1968, Emrich 1968).

Die Ursache der verminderten Natriumchloridrückresorption bei Mucoviscidose wird von einigen Autoren in Permeabilitätsstörungen der Zellmembranen für bestimmte Ionen vermutet (Schulz 1968, Johansen 1968, Kaiser 1974). Auf die Entdeckung eines die Natriumrückresorption hemmenden Faktors im Schweiß von Mucoviscidose-Patienten durch Mangos (1967) wurde bereits weiter oben hingewiesen.

3) Schweißtestmethoden

(Zum Nachweis der erhöhten Schweißelektrolyte bei der Mucoviscidose)

Seit der Entdeckung der erhöhten Schweißelektrolyte bei Mucoviscidose durch di Sant'Agnese und Darling 1953 gilt der Nachweis der konstanten Schweißelektrolyterhöhung von Natrium-Chlorid über 60 mval/L bei Kindern mit entsprechenden Symptomen als pathognomonisch für die Cystische Fibrose (Gibson 1972, di Sant'Agnese 1967). In zweideutigen Fällen ist das klinische Bild für die Diagnose ausschlaggebend.

Die Methode der Wahl zur Schweißgewinnung ist die Pilocarpin-iontophorese nach Gibson und Cooke (Gibson 1959). In leicht modifizierter Form hat sie sich bis heute bewährt. (Schultze-Jena 1961, Zöllner 1972, Gibson 1972, 1973).

Der Schweißtest nach Gibson und Cooke besteht aus drei Teilen:

I) Stimulation der Schweißdrüse
II) Sammeln des Schweißes
III) Chemisch-analytische Bestimmung der Schweißelektrolyte

ad I)

Das Parasympathomimetikum Pilocarpin wird iontophoretisch in die Haut gebracht, um die Schweißdrüsen zu stimulieren.

Die Iontophorese geschieht mittels Gleichstrom bei einer Spannung von ca. 20 Volt und einer Stromstärke von ca. 2-5 mAmpere über fünf bis zehn Minuten. Am besten eignet sich die volare Seite des Unterarms. Nach gründlicher Reinigung mit Aqua dest. wird hier die positive Elektrode (= Anode) befestigt. Zwischen Haut und Anode befindet sich ein Mulltupfer, der mit 64 mg prozentigem Pilocarpinhydrochlorid getränkt ist. Die Kathode wird auf der Rückseite des Unterarms oder am Oberarm befestigt. Zur besseren Leitfähigkeit des Stromes liegt sie auf einem mit Elektrolytflüssigkeit getränkten Tupfer. Beide Elektroden müssen guten Kontakt zur Haut haben, um Verbrennungen zu vermeiden.

ad II) Sammeln des Schweißes:

Nach Beendigung der Iontophorese werden die Elektroden entfernt, die Stelle der Schweißstimulation mit Aqua bidest. abgewaschen und mit einem elektrolytfreien Tupfer abgetrocknet. Danach wird auf diese Stelle ein elektrolytfreies Filterpapier gelegt und mit Plastikfolie luftdicht abgedeckt, so daß der austretende Schweiß von dem Papier aufgesogen wird.

ad III) Bestimmung der Schweißelektrolyte:

Nach ca. 30 Minuten wird das schweißfeuchte Papier mittels Pinzette in ein vorher gewogenes Schälchen gelegt, wieder luftdicht verschlossen und auf einer empfindlichen Waage die Schweißmenge bestimmt. Danach

wird der Schweiß mit einer bestimmten Menge Aqua bidest. aus dem Papier eluiert. In dieser Flüssigkeit wird Natrium entweder flammenfotometrisch oder mittels Neutronenaktivität bestimmt. Chlorid wird meist titrimetrisch nach Schales u. Schales bestimmt (Ibott 1965).

Es genügt die Bestimmung von Natrium oder Chlorid, da diese Elektrolyte parallel laufen, wobei Natrium oft einige mval höher liegt. Meist wird die Chloridbestimmung bevorzugt, da die Schweißchloridkonzentration angeblich weniger Schwankungen unterliegt. Andere Elektrolyte spielen diagnostisch keine Rolle (di Sant'Agnese 1967).

Alle Vorgänge nach Entfernung der Elektroden bis zur Eluierung haben zügig zu erfolgen, damit Verdunstung des Schweißes vermieden wird. Außerdem darf kein Kontakt mit den eigenen schweißhaltigen Fingern erfolgen. Die hauptsächlichen Fehlerquellen sind nach Schwarz (1968):

Verdunstung des Schweißes und somit Anstieg der Elektrolytkonzentrationen, Kontakt mit Natrium-Chlorid enthaltenen Substanzen, ungenügende Eluierung und Meßfehler beim Wiegen oder bei der Elektrolytanalyse. Für einen aussagekräftigen Schweißtest werden wenigstens 100 mg Schweiß benötigt.

Andere Schweißtestmethoden

Hier sollen noch einige andere Schweißtestmethoden erwähnt werden, die jedoch nicht alle vorbehaltlos akzep-

tiert werden können. Teils sind sie zu beschwerlich, teils zu ungenau und nicht genügend reproduzierbar. Es ist bekannt, daß verschiedene Methoden des Schweißtests zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können (Fanconi 1961, Koch, F. 1961, Sibinga 1961, Shwachman 1962), wobei pilocarpininduzierter Schweiß meist etwas geringere Elektrolytwerte ergibt als z.B. durch Hitzeeinwirkung gewonnener Schweiß.

Di Sant'Agnese und seine Arbeitsgruppe benutzten 1953 Spontanschweiß von der Bauchhaut, der von einem aufgeklebten Tupfer aufgesogen wurde. Die Schweißproduktion wurde durch Hitzeapplikation mittels Heizkissen oder Aufenthalt in einem sehr warmen Raum gesteigert. Shwachman (1955) empfahl den "Plastic-Bag-Test". Hierbei befand sich die Testperson bis zum Hals in einem Plastiksack. Das Schwitzen wurde eventuell durch Hitze beschleunigt. Bei dieser Methode gab es jedoch einige Zwischenfälle, wahrscheinlich aufgrund plötzlicher Hyperpyrexie (Gorvoy 1960). Andere Autoren stülpten den Plastiksack nur über die Arme (Huhnstock u. Schwarz 1961).

Schlüter (1960) empfahl Packungen mit Fango zur Hyperämie und Schweißbildung.

Mauer (1956) stimulierte die Schweißdrüsen durch intradermale Injektion cholinerger Substanzen. Manche Autoren legten besonderen Wert auf "physiologisch gewonnenem Schweiß". Nach körperlicher Belastung oder Gabe heißer Getränke sammelten sie den Schweiß von der Stirn (Gallet 1967, Cage 1966). Shwachman (1966) verwertete Schweiß,

der sich während der Nacht auf dem Rücken in einem luftdicht abgedeckten Tupfer gesammelt hatte. Das gleiche Verfahren empfehlen Szibor (1973) und Gottschalk (1974).

Eine rein qualitative Methode ist der "Agarplatten-Test" von Shwachman (1956). Er beruht auf der Reaktion des Schweißchlorids mit Silbernitrat. Hierbei muß die Testperson die schweißhaltige Hand auf eine Agarplatte drücken, welche mit Silbernitrat und Kaliumchromat imprägniert ist. Dabei bildet sich je nach Schweißchloridgehalt weißliches Silberchlorid und Natriumchromat. Nach dem Grad der Färbung unterteilte Shwachman drei Gruppen: (+) = normal, (++) = verdächtig, (+++) = sehr verdächtig. Diese Methode hat jedoch zu viele falsch positive und falsch negative Ergebnisse, so daß sie auch als Suchtest von Stephan (1969) und Bender (1971) abgelehnt wird, ebenso wie der Patch-Test, eine Modifizierung des Agarplatten-Tests, bei dem imprägniertes Filterpapier benutzt wird.

Andere Schweißtestmethoden umgehen die aufwendige chemisch-analytische Bestimmung der Elektrolyte. Shwachman entwickelte 1963 ein Gerät, bei dem der Schweiß in eine Kapillare aufgesogen und einem elektrischen Stromkreis angeschlossen wurde. Aus der elektrischen Leitfähigkeit wurde die Elektrolytkonzentration berechnet.

Verschiedene Autoren benutzten "elektrolytsensible Elektroden",mit deren Hilfe entweder Natrium oder Chlorid

direkt auf der Haut bestimmt werden kann (Goldbloom 1963, Warwick 1965, Hansen 1968, Friedlander 1969, Sekelj 1973, Rotter 1975).

Ohne vorherige Schweißdrüsenstimulation sind die Werte jedoch unbrauchbar (Bender 1971). Eine neuere Entwicklung ist der "Cystic Fibrosis Analyzer" (CFA) der Firma Orion. Er verbindet in einem Gerät die Schweißdrüsenstimulation durch Pilocarpiniontophorese mit nachfolgender Chloridbestimmung durch eine chloridempfindliche Elektrode. Mit dem C.F.A. habe ich meine später folgenden Untersuchungen durchgeführt. (Dort wird auf die Methode und die darüber erschienene Literatur ausführlich eingegangen.)

Elektrolytbestimmungen der Nägel und des Parotissekretes

Hier sei noch ein diagnostisches Grenzgebiet berührt. Kopito entdeckte 1965, daß bei Cystische Fibrose-Patienten nicht nur der Schweiß, sondern auch die Nägel überdurchschnittlich viel Natriumchlorid enthalten. Für die Bestimmung der Elektrolyte werden die Hornteile zuerst in Säure gelöst, danach erfolgt die Messung des Natriums entweder flammenfotometrisch oder mittels Neutronenaktivierung. Hierbei wird das Natrium durch Neutronenbeschuß in ein Isotop überführt und aus der gemessenen Isotopen-Strahlung auf die Natriumkonzentration geschlossen (Johnson 1971). Gibson (1972) bezweifelt den diagnostischen Wert der Nagelelektrolytbestimmung, da das vermehrte Natriumchlorid angeblich aus absorbiertem Schweiß

direkt auf der Haut bestimmt werden kann (Goldbloom 1963, Warwick 1965, Hansen 1968, Friedlander 1969, Sekelj 1973, Rotter 1975).

Ohne vorherige Schweißdrüsenstimulation sind die Werte jedoch unbrauchbar (Bender 1971). Eine neuere Entwicklung ist der "Cystic Fibrosis Analyzer" (CFA) der Firma Orion. Er verbindet in einem Gerät die Schweißdrüsenstimulation durch Pilocarpiniontophorese mit nachfolgender Chloridbestimmung durch eine chloridempfindliche Elektrode. Mit dem C.F.A. habe ich meine später folgenden Untersuchungen durchgeführt. (Dort wird auf die Methode und die darüber erschienene Literatur ausführlich eingegangen.)

Elektrolytbestimmungen der Nägel und des Parotissekretes

Hier sei noch ein diagnostisches Grenzgebiet berührt. Kopito entdeckte 1965, daß bei Cystische Fibrose-Patienten nicht nur der Schweiß, sondern auch die Nägel überdurchschnittlich viel Natriumchlorid enthalten. Für die Bestimmung der Elektrolyte werden die Hornteile zuerst in Säure gelöst, danach erfolgt die Messung des Natriums entweder flammenfotometrisch oder mittels Neutronenaktivierung. Hierbei wird das Natrium durch Neutronenbeschuß in ein Isotop überführt und aus der gemessenen Isotopen-Strahlung auf die Natriumkonzentration geschlossen (Johnson 1971). Gibson (1972) bezweifelt den diagnostischen Wert der Nagelelektrolytbestimmung, da das vermehrte Natriumchlorid angeblich aus absorbiertem Schweiß

stammt. Die Bestimmung der Elektrolytkonzentration im Parotisspeichel hat ebenfalls nur geringe diagnostische Aussagekraft. Zwar ist das Verfahren der direkten Messung mit einer natriumempfindlichen Elektrode im Parotisausführungsgang verlockend einfach (Saggers 1967, Conrad 1972), die physiologischen Schwankungen der Natriumchloridkonzentration jedoch auch bei Mucoviscidose-Patienten zu groß (Fritz 1972, Kaiser 1974). Hinzu kommt, daß fast alle Säuglinge im Parotisspeichel Natriumkonzentrationen über 15 mval/L haben. Bei gesunden Kindern fallen diese Werte bis zum 4. Monat ab, während sie bei Cystische Fibrose-Kindern erst mit dem 4. Jahr abnehmen oder etwas erhöht bleiben (Bender 1971).

Faktoren und andere Erkrankungen, welche die Schweißelektrolytkonzentration beeinflussen können

- Sogenannte Normalwerte -

In den letzten Jahren machten immer mehr Autoren, die sich intensiv mit dem Problem der Schweißelektrolyterhöhung bei Mucoviscidose beschäftigten, auf bestimmte Faktoren und Erkrankungen aufmerksam, welche die Schweißelektrolytkonzentration beeinflussen können.

Diese Faktoren mögen eine Erklärung dafür sein, daß bei Durchsicht der Literatur beachtliche Unterschiede der sogenannten Normalwerte der Schweißelektrolyte bei den einzelnen Autoren bestehen. Einigkeit besteht nur bei der Grenze, ab welcher mit sehr großer Wahrscheinlichkeit mit einer Mucoviscidose gerechnet werden muß. Dieser Grenzwert beträgt für Kinder 60 mval/L Natriumchlorid. Werte zwischen 50 und 60 mval/L befinden sich in einer "grauen Zone" und sollten durch einen erneuten Schweißtest abgeklärt werden. Konsequenterweise liegen alle Natriumchloridkonzentrationen zwischen 1 und 50 mval/L im Normbereich mit einem Gipfel der Verteilungskurve bei 17 - 23 mval/L Chlorid(Swachman 1962, Amendt 1971). Diese Werte gelten für gesunde Kinder ca. vom vierten Lebenstag.

Der wichtigste Faktor der möglichen Beeinflussung der Schweißelektrolyte ist das Lebensalter. Anderson (1960)

wies erstmals an Hand einer großen Untersuchungsreihe auf den Anstieg der Schweißelektrolyte mit zunehmendem Alter hin. Die Elektrolytkonzentration zeigt nur einen sehr geringen Anstieg während der Kindheit, jedoch eine deutliche Zunahme jenseits der Pubertät. Der Anstieg im Erwachsenenalter ist nicht bei allen Individuen gleich stark ausgeprägt. Die Schweißelektrolytwerte bei Erwachsenen überschreiten nicht selten die für Kinder als pathologisch geltende Grenze von 60 mval/L Natriumchlorid, ohne daß eine Beziehung zur Mucoviscidose besteht. Zunehmende Werte jenseits der Pubertät bestätigen Siegenthaler (1962, I u. II), Lobeck (1962), Shwachman (1962), Mc. Kendrick (1962), Heusden (1970), Jones,D.J.(1970) Gibson (1972). Einen Anstieg der Schweißelektrolyte mit dem Alter verneint Sekelj (1973).

Beachtenswert sind die Schweißuntersuchungen an Neugeborenen und Frühgeborenen: Stur (1968) und Hardy (1973) fanden im pilocarpininduzierten Schweiß von Neugeborenen am ersten Lebenstag deutlich höhere Werte, die vereinzelt sogar über 60 mval/L Natrium betrugen, jedoch nie über 85 mval/L lagen. Alle Werte fielen am zweiten Tag in den Normbereich zurück.

Kaiser (1971) bestätigt diese Ergebnisse durch Mikropunktionsuntersuchungen an der pilocarpinstimulierten Einzeldrüse bei Neugeborenen und empfiehlt den Schweißtest zum Ausschluß der C.F. frühestens am 4. Lebenstag.

Gebala (1968) findet ebenfalls bei gesunden Neugeborenen höhere Werte als bei älteren Säuglingen. Er berichtet jedoch von extrem niedrigen Werten bei Frühgeborenen.

Andere Faktoren, die die Schweißelektrolytkonzentration beeinflussen, sind:

a) Lokalisation der Schweißdrüsen:
An den Händen ist die Schweißelektrolytkonzentration deutlich höher als an Arm oder Rücken (Shwachman 1962), was Sekelj (1973) nicht bestätigt. Es empfiehlt sich daher, den Schweißtest immer an der gleichen Körperstelle z.B. am Unterarm auszuführen.

b) Einfluß der Jahreszeit:
Eine Erhöhung der Schweißelektrolyte im Winter konstatieren Siegenthaler (1962, II), Schäppi (1964), Amendt (1971).

c) Salzgehalt der Nahrung:
Die Einschränkung der Salzzufuhr bedingt eine Erniedrigung der Schweißelektrolyte (Siegenthaler 1964). (Auf den Einfluß der Nebennierenrindenhormone wird weiter unten eingegangen.)

d) Individuelle Einflüsse:
Mehrere Autoren vermuten noch andere bisher unbekannte Faktoren, um die große Streuungsbreite der Schweißelektrolytwerte und die teilweise wechselnden Elektrolytkonzentrationen beim selben Individuum deuten zu können (Furman 1962,

Mc. Kendrick 1962, Buffatti 1968).

e) Bestimmte Erkrankungen außer Cystische Fibrose:
In der Literatur werden relativ viele Erkrankungen beschrieben, die mit möglicher Erhöhung der Schweißwerte einhergehen können. Die Meinungen darüber sind jedoch nicht einheitlich.

Schweißelektrolyterhöhungen wurden bei Kindern mit folgenden Krankheiten festgestellt:

Hypophysärer Kleinwuchs	(Fanconi 1971)
Diabetes mellitus	(Korth 1966)
Allergie	(Hsia 1958)
Mangelernährung	(Mace 1971)

Glucose - 6 - phosphatase-Mangel,
Vasopressin resistenter Diabetes insipidus,
Ektodermale Dysplasie, Hypoparathyroidismus
(di Sant'Agnese 1967, Wood 1976).

Auf eventuelle Schweißelektrolyterhöhungen bei Lungenerkrankungen und heterozygoten Genträgern wird weiter unten ausführlich eingegangen.

Nur beim Morbus Addison (= Nebennierenrindeninsuffizienz) finden sich konstant ähnlich hohe Schweißelektrolytkonzentrationen wie bei der Mucoviscidose.

Der Einfluß der Nebennierenrindenhormone auf die eccrinen Schweißdrüsen ist im Wirkungsmechanismus ähnlich wie bei bei der Niere (Siegenthaler 1964 (I)).

Bei salzarmer Diät sinkt die Natriumchloridkonzentration des Schweißes bei gleichzeitig nachweisbarem Anstieg des Aldosterons im Urin. Den gleichen Effekt hat die Gabe von Nebennierenrindenhormonen (Siegenthaler 1964 (II)). Diese Reaktion der Schweißdrüse auf "Streßbedingungen" wurde lange Zeit Cystische Fibrose-Patienten abgesprochen - obwohl die Nebennierenfunktion hierbei normal ist - und als relative Cortisonunempfindlichkeit der Cystischen Fibrose-Schweißdrüse gedeutet (Lobeck 1963, Siegenthaler 1964 (II)).

Darauf beruhte ein Test zur Unterscheidung unklarer Cystische Fibrose-Fälle von Individuen mit ungewöhnlich hohen Schweißelektrolyten:

Falls nach Gabe von NNR-Hormonen und salzarmer Nahrung ein erneuter Schweißtest einige Tage später verminderte Schweißelektrolytwerte zeigte, galt dies als Ausschluß einer Cystischen Fibrose (di Sant'Agnese 1953(I)),Siegenthaler 1964). Andere Autoren konnten jedoch zeigen, daß auch die Schweißdrüse von Cystische Fibrose-Patienten auf NNR - Hormone reagiert (Grand 1967, Emrich 1970, Pereira 1971).

Somit ist dieser "Cortison load-test" nicht für die Diagnostik der Mucoviscidose und noch weniger für die Heterozygotenerkennung geeignet (di Sant'Agnese 1967).

Weitere Untersuchungen mittels Pilocarpiniontophorese zur Bestimmung der sogenannten "Normalwerte" der Schweißelektrolyte bei Kindern und Erwachsenen finden sich bei folgenden Autoren:

Amendt (1971), Bernard (1967), Coltman (1966), Fanconi (1961), Gebala (1968), Gharib (1965), Haller (1962), Heusden (1968 und 1970), Hinkel (1967), Jones,D.J. (1970), Költzsch (1973) Lobeck (1962), Schäppi (1964), Siegenthaler (1964 (II)), Schultze (1961), Stur (1961 und 1968), Tocci (1976), Thal (1970), Zöllner (1972).

Tabelle 1

sogenannte "Normalwerte" der Schweißelektrolyte

	Autor, Jahr	Schweißtest-Methode	Patientengut
1.	di Sant'Agnese u. Darling 1953	Schwitzen im warmen Raum unter einer Decke, Zellstofftupfer auf Bauchhaut, darüber Plastikfolie. Chloridbestimmung nach Keys	43 Mucoviscidose-Patienten zwischen 2 und 16 Jahren 50 Kontrollpersonen davon 40 Kinder zwischen 1 1/2 bis 16 Jahren
2.	Gibson und Cooke 1959	Pilocarpin-Iontophorese	25 Cystische Fibrose-Patienten 17 Symptomlose Verwandte 47 Kontrollpersonen mit diversen Erkrankungen 3 Gesunde
3.	Koch, F. 1961	wie bei 2) Chloridtitration	ges. 230 Kinder zwischen 1-14 Jahren 110 gesunde Kinder 114 andere Erkrank. 6 Mucoviscidose-Pat.
4.	di Sant'Agnese 1962	Pilocarpin-Iontophorese	über 1000 Kontroll-Kinder 531 Mucoviscidose-Pat.
5.	Shwachman 1962	I) "Bag-Test" Schwitzen im Ganzkörper-Plastiksack, Zellstofftupfer saugen den Schweiß auf. II) Pilocarpin-Iontophorese	über 2000 Tests davon 325 Mucoviscidose 72 gesunde Kontrollpers. 14 Eltern von Cystische Fibrose-Patienten 109 Mucoviscidose-Pat.

Ergebnis	Folgerung
alle Cystische Fibrose-Patienten über 60 mval/L Mittelwert 106 mval/L keiner über 80 mval/L Mittelwert 32 mval/L	Schweißelektrolyterhöhung Cl > 80 mval/L typisch für Mucoviscidose
alle Cystische Fibrose-Patienten über 80 mval/L (von 80 - 136) keine Kontrollperson über 60 mval/L (von 11 - 60 mval/L)	wie unter 1
kein Chloridwert über 45 mval/L Mittelwert 16.5 mval/L kein Chloridwert unter 65 mval/L	Chloriderhöhung > 65 mval/L typisch für Mucoviscidose
Cl. 4 - 60,Mittel 18 mval/L Cl 50 -170,Mittel 97 mval/L	Chlorid über 60 mval/L typisch für Mucoviscidose
normal:Mittelwert Cl 23 mval/L Bei Mucoviscidose 113 mval/L	98 % der Mucoviscidose-Patienten haben Cl über 60 mval/L
Cl 10 - 46,Mittel 23 mval/L Cl 17 - 49,Mittel 31 mval/L Cl 59 -145,Mittel 107 mval/L	

Schweißelektrolyte bei heterozygoten Genträgern der Mucoviscidose

a) Elektrolyterhöhungen im Schweiß vieler Eltern von Cystische Fibrose-Kindern im Gegensatz zu Kontrollpersonen fand di Sant'Agnese 1953. Er sah in dieser Erhöhung eine Auswirkung des heterozygoten Mucoviscidose Gens.

Im gleichen Sinne berichten folgende Autoren:

Wood (1959), Smoller (1959), Bohn u. Koch (1961), Tarnoky (1971). Ebenso ist Sproul (1966) davon überzeugt, aufgrund statistischer Berechnungen nach mehreren Schweißtests heterozygote Merkmalsträger über die Elektrolyterhöhung bestimmen zu können. Szcepanski (1972) entwickelt ein neues Verfahren zur Schweißbromidbestimmung und findet auch bei Heterozygoten erhöhte Werte. An Hand einer klinisch-genetischen Analyse bei 15 Mucoviscidose-Familien beweist Laslo (1978) den Wert dieser Bromid-Methode.

b) Dagegen sprechen die Ergebnisse vieler anderer Autoren, die bei Heterozygoten (= Eltern von Mucoviscidose-Patienten), verglichen mit Kontrollpersonen, keine signifikante Erhöhung der Schweißelektrolyte feststellen konnten und folglich den Schweißtest als Heterozygotentest unbedingt ablehnen: Gibson (1959), Anderson (1960), Lobeck (1962), Haller (1962) Mc Kendrick (1962), Shwachman (1962), Orzalesi (1963), Tarnoky (1976).

Cystische Fibrose-Screening

Von der frühstmöglichen Diagnosestellung und Einleitung einer konsequenten Behandlung ist besonders bei der Mucoviscidose in hohem Maße die Prognose abhängig.

In den letzten Jahren sind mehrere Screening-Methoden entwickelt worden, um schon beim Neugeborenen oder Kleinkind, eventuell vor dem Auftreten klinischer Symptome, die Mucoviscidose zu erkennen (Bender 1971, Gottschalk 1973).

Folgende Möglichkeiten des Massen-Screening wurden erprobt:

I. Nachweis der Cystische Fibrose-typischen Elektrolyterhöhung im Schweiß:
   a) welcher nachts in Tupfern aufgesaugt wird (Szibor 1973) und wobei die Elektrolyterhöhung mittels elektrischer Leitfähigkeit nachgewiesen wird (Szibor 1976).
   b) mittels chloridsensibler Elektroden (Gürson 1973, Steinrud 1974).

II. Nachweis erhöhter Elektrolytwerte im Speichel (Conrad 1972), in der Tränenflüssigkeit (Brimblecombe 1973) und in den Nägeln (Gürson 1973).

III. Nachweis vermehrter Proteine, speziell Albumine, im Neugeborenen-Meconium, da bei der Mucoviscidose aufgrund der Pancreasinsuffizienz verschluckte Amnionflüssigkeit nicht oder kaum verdaut wird.

ad III: Zum Nachweis vermehrter Proteine im Meconium können einfache Teststreifen z.B. Albustix verwandt (Busch 1971), oder Verfahren der Immunodiffusion angewandt werden (Prosser 1974, Hellsing 1974).

In Westdeutschland wurde 1973 der B.M.-Test-Meconium (B.M. = Boehringer Mannheim) als Neugeborenen-Screening auf Mucoviscidose eingeführt (Stephan 1974 (I)). Dieser Test gehört seit kurzem zum vorgeschriebenen Untersuchungsprogramm Neugeborener in den Kliniken der meisten Bundesländer.

Beim B.M.-Test - Meconium werden ebenfalls vermehrte, unverdaute Albumine im Stuhl mucoviscidosekranker Neugeborener nachgewiesen. Die Teststreifen sind so eingestellt, daß sich der Indikator Tetrabromphenolphthalein-Äthylester bei einem Albumingehalt von etwa 20 mg pro Gramm Trockengewicht Meconium intensiv blau verfärbt.

Das Verfahren ist einfach und preiswert. Es hat jedoch den Nachteil, daß nur Mucoviscidose-Fälle mit Pancreasinsuffizienz erkannt werden; d.h., daß ca. 10 - 15 % aller Mucoviscidoseerkrankungen nicht erfaßt werden. Außerdem gibt es einige Krankheiten, wie z.B. die Enteropathia exsudativa oder Melaena neonatorum, die ebenfalls mit Albuminerhöhung im Stuhl einhergehen und bei denen der B.M.-Test falsch positiv ausfällt (Hager 1976).

Andererseits ist diese Screening -Methode bisher die einzige, bei der Kosten, Aufwand und Nutzen in guter Relation

miteinander stehen. Inzwischen konnten mehrere hunderttausend Tests ausgewertet werden (Stephan 1976(I)).

Klinik der Mucoviscidose

Klinisch stehen bei der Mucoviscidose die chronisch-rezidivierenden Atemwegsinfektionen und die Verdauungsstörungen im Vordergrund (Andersen 1938, di Sant'Agnese 1973 und 1976, Bachmann 1974, Wood 1976). Das Vollbild, welches sich meist in wenigen Jahren entwickelt, ist so typisch, daß es kaum verkannt werden kann:

Der Thorax ist durch ein obstruktives Emphysem faßförmig aufgebläht. Daneben bestehen Dyspnoe, nicht selten Cyanose und als Ausdruck des Cor pulmonale Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel.

Der Bauch ist aufgetrieben; im Kontrast dazu stehen die muskelarmen Extremitäten. Der Allgemeinzustand ist stark reduziert.

Wird die Cystische Fibrose in diesem Stadium diagnostiziert, ist die Prognose infaust, denn die eingetretenen Schäden - speziell der Lunge - sind meist irreversibel.

Wichtig ist also die frühzeitige Diagnose! Erschwert wird sie durch das klinisch oft sehr variable Bild.

Beim Neugeborenen kann ein Meconium-ileus das erste Symptom sein. Man findet ihn bei ca. 10 % der an Mucoviscidose erkrankten Kinder (Schmidt 1972). Bedingt durch Pancreasenzymmangel und abnorm viscösen Schleim der Darmdrüsen kommt es zur pathologischen Eindickung des Kindspechs und nicht selten zu einem Obstruktionsileus. Die

Folge ist ein lebensbedrohlicher Zustand, der sofortiger Therapie bedarf. Gelingt es nicht, innerhalb von 24 Stunden das zähe Meconium konservativ, z.B. mittels Acetylcystein, zu lösen, muß chirurgisch interveniert werden, eventuell mit Teilresektion des betroffenen Darmabschnittes.

Schon intrauterin können Komplikationen auftreten, wie: Darmatresien, Stenosen, Volvolus, Darmperforation und Peritonitis.

Im Säuglingsalter entstehen sehr bald Verdauungsbeschwerden. Sie sind abhängig von der Beeinträchtigung des exkretorischen Pancreas. Der Enzymmangel ist jedoch nur bei 80 % der an Mucoviscidose erkrankten Kinder ausgeprägt (di Sant'Agnese 1959, Shwachman 1975) und kann durch Stuhluntersuchungen oder Duodenalsaftbestimmung nachgewiesen werden. Er äußert sich in massiven, übelriechenden, fettglänzenden Stühlen bei aufgetriebenem Bauch. Trotz uneingeschränkter Nahrungszufuhr kommt es aufgrund der Maldigestion zur Gedeihstörung (Stephan 1976(II)).

Andere abdominale Symptome finden sich meist erst später. Ein Rektalprolaps ist nicht selten (Kulczycki 1958), bildet sich jedoch bei richtiger Diät spontan zurück.

Leberveränderungen im Sinne einer biliären Cirrhose sind sehr häufig (Oppenheimer 1975).

Nach Exss (1972) findet man bei 80 % der Mucoviscidose-Fälle autoptisch solch eine Cirrhose aufgrund der Verle-

gung der Gallengänge durch visköses Sekret. Es kommt jedoch nur in 1 % zu klinischer Manifestation.

Die oben beschriebenen morphologischen und pathologischen Veränderungen der Lunge (chronisch-entzündliche Veränderungen, obstruktives Emphysem, Bronchiektasen und Atelektasen) kennzeichnen das typische Röntgenbild der Mucoviscidose (Tucker 1963, Reinwein 1972, Hennequet 1973, Sullivan 1973).

Als Folge des Emphysems ist der Thorax faßförmig, das Zwerchfell ist flach und kaum verschieblich. Gegenüber der perihilären Verdichtung und betonten zentralen Pulmonalgefäßen ist die Strahlentransparenz in der Peripherie durch Rarefizierung des Gewebes erhöht. Bronchiektasen verursachen vermehrte streifige Zeichnung. Infiltrativ-bronchopneumonisches Geschehen zeigt sich in fleckig-streifigen Verschattungen.

Atelektasen betreffen meist nur Subsegmente, speziell in den Oberfeldern. Sie erscheinen röntgenologisch als traubenartige Verschattungen, welche reversibel sein können. Seltener sind ganze Lungenlappen befallen. Später findet sich Rechtshypertrophie und Dilatation des Herzens als Folge der Überlastung des kleinen Kreislaufs.

Der Schweregrad der röntgenologischen Lungenveränderungen entspricht meist dem klinischen Allgemeinzustand. Die Röntgenuntersuchung des Thorax ist somit wichtig für Prognose und Verlaufskontrolle (Reilly 1971), da in den

meisten Fällen der Mucoviscidose die Lungenaffektionen den Schweregrad der Krankheit bestimmen (Schumacher 1974). Der zähe Schleim der Bronchialdrüsen kann trotz größter Anstrengung - oft unter dem Bild pertussoiden Hustens - nicht genügend entfernt werden. Hinzu kommt die mangelnde Selbstreinigung der Luftwege durch die Störung der Cilienkinetik. Das visköse Sekret ist ein idealer Nährboden für Bakterien. Geradezu typisch für die Mucoviscidose ist der Nachweis von Staphylokokkus aureus, Pyocyaneus und Haemophilus im eitrigen Auswurf (Iacocca 1963). So kommt es sehr bald zu chronischer Bronchitis oder zu rezidivierenden Peribronchitiden, Pneumonie , nicht selten mit Abszedierung. Funktionell ist die Atmung schwer beeinträchtigt. Die Schleimpfröpfe verlegen die Atemwege und behindern besonders die expiratorische Atmung. Dieser Ventilmechanismus führt zum obstruktiven Lungenemphysem und Bronchiektasen. Später entstehen durch totalen Verschluß Atelektasen mit typischer Fibrosierung (Stur 1970).

Mögliche Komplikationen sind Spontanpneumothorax durch Ruptur von Emphysemblasen (Boat 1969) und Haemoptoe.

Über die alveoläre Hypoventilation und die Einengung der pulmonalen Gefäße kommt es zur Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf und somit zum Cor pulmonale. Weitere Zeichen der Hypoxie sind Cyanose, Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel (Goldring 1964).

Zur Abklärung des Schweregrades der Lungenveränderungen bei Mucoviscidose sind neben der Röntgenuntersuchung immer

Lungenfunktionsprüfungen angezeigt (Bender 1968, Lamare 1972, Landau 1973, Bozkova 1974).

Einfache spirometrische Messungen ergeben erniedrigte 1 - Sec. Kapazität (= Tiffenau - Test) und erniedrigte Vitalkapazität als Zeichen der Obstruktion.

Die für das Emphysem typische Zunahme der Residualluft ist nur durch aufwendige Methoden, z.B. plethysmographisch oder mittels Gas-Mischmethoden, nachweisbar. Neuerliche Methoden zur Bestimmung der Lungendurchblutung und Belüftung sind Perfusions- bzw. Ventialtionsszintigraphie (Hennig 1972).

An den oberen Luftwegen findet man bei Mucoviscidosepatienten gehäuft Polypen der Nasenschleimhaut und Affektionen der Nebenhöhlen (Shwachman 1961, Gharib 1964).

Therapie

Die Therapie der Mucoviscidose ist bis heute nur symptomatisch, so lange der Primärdefekt unbekannt ist. Sie hat so früh und so umfassend wie möglich zu erfolgen. Das gilt besonders für die Behandlung der Lungenbeschwerden. Die Vermeidung irreversibler Lungenschäden ist für das weitere Schicksal des Patienten entscheidend (Rossi 1970, Waring 1976).

I.) Behandlung der pulmonalen Symptome

An erster Stelle steht die Verflüssigung und Entfernung des viscösen Bronchialsekrets. Für die Sekretverdünnung gibt es zwei Wege:

a) Mittels Ultraschallvernebler wird destilliertes Wasser zerstäubt. Die winzigen Wasserpartikel werden inhaliert und vermischen sich in den Luftwegen mit dem Schleim.

Diese Methode wird als nächtliche Dauertherapie im Nebelzelt durchgeführt (Matthews 1967, Rosenbluth 1974). Inzwischen bestehen Zweifel an der Effektivität dieser Methode. Stephan (1974(II)), Barker (1972) und Chang (1973) betonen, daß kaum meßbare Verbesserungen der Atemfunktion auftreten, da zu wenige Wasserteilchen in die Bronchiolen gelangen.

Ein weiteres Problem ist die Hygiene des Ultraschallverneblers speziell im Heimbetrieb und die Gefahr als

Infektionsquelle (Rossi 1970).

b) Die chemische Veränderung des Schleims mit N-Acetyl-Cystein (= Mucolyticum Lappe oder Flumocil). Hierbei wird intermittierend diese Substanz verabreicht (Gottschalk 1972).

Die sekretolytische Wirkung des N-Acetyl-Cysteins beruht auf der Lösung der Disulfidbindungen der Mucoproteine (Reas 1963, Stephan 1965).

Nach Anwendung beider Methoden muß das Sekret abgehustet werden. Dieser Vorgang wird physiotherapeutisch durch Klopf- und Vibrationsmassage sowie gezielte Atemgymnastik unterstützt.

Tecklin (1976) bevorzugt die Gabe eines Bronchialdilatators. Dietzsch (1971) empfiehlt in schweren Fällen die Sekretentfernung durch Bronchialwaschung.

Die antibiotische Therapie der Lungeninfektionen erfolgt nach Keim- und Resistenzbestimmung als Dauer- oder Stoßtherapie (Steinitz 1972, Otto 1974). Bei gleichzeitiger Aerosoltherapie mit N-Acetylcystein und Antibiotica muß beachtet werden, daß N-Acetylcystein die Wirksamkeit bestimmter Pharmaka z.B. Tetracycline und Erythromycin beeinträchtigt (Stephan 1965). Es empfiehlt sich, bei Mucoviscidosekindern schon profane Infektionen antibiotisch abzudecken. Außerdem sollten alle möglichen Schutzimpfungen durchgeführt werden, um den Patienten durch eventuelle Infektionskrankheiten

nicht unnötig zu belasten (Brown 1972). Gutheil(1968) führt bei allen mittelschweren Formen der Cystischen Fibrose eine Digitalisbehandlung durch, auch wenn noch keine klinischen Zeichen einer Herzbeteiligung nachweisbar sind.

II.) Behandlung der Verdauungsbeschwerden

Sie besteht a) aus Pancreasenzymsubstitution, deren Erfolg an der Konsistenz des Stuhls und am Gehalt unverdauter Fette überprüft wird (Schmerling 1972); b) aus einer Diät, die kalorisch ausgewogen, reich an Eiweiß und fettarm sein sollte (Struwe 1972). An Fetten werden mittelkettige Triglyceride wegen der leichten Resorbierbarkeit bevorzugt (Roselund 1977). Bei Patienten mit sehr schlechtem Allgemeinzustand kann eine Spezialnahrung aus Rinderserumhydrolysat, Glucose und mittelkettigen Triglyceriden verabreicht werden (Berry 1975). Hinzu kommen Multivitaminpräparate. An besonders heißen Tagen muß der erhöhte Natriumchloridverlust des Schweißes ausgeglichen werden, um Schockzuständen vorzubeugen.

Nach Kreissl (1972) läßt sich aus Gewicht und jährlicher Gewichtszunahme ein Rückschluß auf den Schweregrad der Erkrankung und die Effektivität der Therapie ziehen.

Prognose

Die Prognose der früher als letal angesehenen Mucoviscidose hat sich in den letzten Jahren gebessert (Huang 1970, George 1971, Warwick 1975, Kramer 1977). Dabei ist das Wichtigste die frühstmögliche Diagnose mit nachfolgender Therapie, die sich konsequent über das ganze Leben erstrecken muß (Lawson 1972, Mearns 1972). So findet sich eine zunehmende Zahl von Cystische Fibrose-Patienten, die das Erwachsenenalter erreichen.

Die Prognose ist primär abhängig von den irreversiblen Lungenveränderungen, die es zu verhindern gilt. Sie bedingen den Schweregrad der Erkrankung und sind fast immer Ursache des frühen Todes (Mearms 1972, Taussig 1973, Högger 1975).

Shwachman entwarf 1958 eine Tabelle der klinischen Klassifikation, die sich im Prinzip bis heute bewährt hat. Hierbei werden die vier Kriterien: allgemeine Leistungsfähigkeit, klinischer Untersuchungsbefund, Ernährungszustand und Röntgenbefunde der Lunge nach Punkten beurteilt und geben so ein Maß des Gesamtzustandes. Daraus können Rückschlüsse auf die Prognose gezogen werden. Mit Hilfe der Datenverarbeitung versucht man, kontinuierliche Längsschnittbeobachtungen des Krankheitsverlaufes von Kindern mit Mucoviscidose zu erheben (Mücke 1972).

Die sogenannte Erwachsenen-Mucoviscidose und die "atypischen Formen" der Cystischen Fibrose

Unter dem Begriff der Erwachsenen-Mucoviscidose wird nicht von allen Autoren das gleiche verstanden. Folgende Unterteilung erscheint wichtig:

I. Gruppe: Homocygote Cystische Fibrose-Patienten, die erwachsen werden, nachdem schon in der Kindheit die Mucoviscidose diagnostiziert wurde und die nur dank ausreichender Therapie das Erwachsenenalter erreicht haben. Die Erhöhung der Schweißelektrolyte ist konstant nachweisbar.

Die Beobachtungen in dieser Gruppe nehmen immer mehr zu. Nur die frühstmögliche Erkennung der Mucoviscidose mit nachfolgender umfassender Therapie ermöglicht den Eintritt ins Erwachsenenalter unter lebenswerten Bedingungen. Bei diesen Patienten fallen unterdurchschnittliche Größe, Gewicht und Leistungskraft, Wachstumsretardierung und verspätete Pubertät auf.

Ausführliche Beschreibung von Fällen dieser Gruppe stammen von di Sant'Agnese (1966), Shwachman (1965, 1970 u. 1977), Gracey (1969), Brusilow (1970), Mitchell (1975). Übereinstimmend berichten diese Autoren, daß das klinische Bild dem der Cystischen Fibrose des Kindesalters prinzipiell gleicht. Auch hier stehen die pulmonalen Veränderungen im Vordergrund. Sie sind

meist die ersten Symptome und die häufigste Ursache eventueller Todesfälle.

Je nach Grad der Lungenschäden findet sich Husten, eitriger Auswurf und Dyspnoe, Cor pulmonale, Trommelschlegelfinger, Haemoptoe, eventueller Spontanpneumothorax. Durch regelmäßige Röntgenuntersuchungen des Thorax und Lungenfunktionsprüfungen kann der Verlauf verfolgt und dokumentiert werden.

Der mikrobiologische Nachweis pathogener Bakterien im Sputum geht einer gezielten antibiotischen Behandlung voraus. Das Auftreten von Pseudomonas ist prognostisch sehr ungünstig, wobei Pseudomonas mucoideus als typisch für Mucoviscidose gilt.

Ansonsten ist die Behandlung wie bei der kindlichen Erkrankung, wobei Mucolyse, physikalische Drainage, jedoch weniger die Nebelzeltanwendung im Vordergrund stehen. Gastroenterologisch haben die Pancreasveränderungen nicht die Bedeutung wie bei der Mucoviscidose des Kindes (Shwachman 1975). Nur selten ist eine Enzymsubstitution notwendig, obwohl laborchemisch sehr oft eine Pancreasinsuffizienz nachweisbar ist (di Sant'Agnese 1966). Vereinzelt werden akute Pancreatitiden und möglicherweise durch Inselzellzerstörung bedingter Diabetes mellitus beschrieben (Rosan 1972). Häufig finden sich jedoch von Seiten der Leber Vergrößerung, Cirrhose, Gelbsucht, Pfortaderhochdruck

und Ösophagusvarizen.

Auch beim Erwachsenen kann es durch eingedickte Stuhlmassen zur Darmverlegung, zum sogenannten "Meconiumileus-aequivalent", kommen (Seliger 1972, Hodson 1976).

Die Fertilität ist bei Mucoviscidose-Patienten deutlich reduziert (Mitchell 1975, Shwachman 1977). Bisher wurde nur über wenige Schwangerschaften und Geburten gesunder Kinder berichtet (Grand 1966, Kalbermatten 1968, Shwachman 1977). Bei Männern mit Mucoviscidose gilt Infertilität aufgrund von Azoospermie bzw. mangelhaft entwickeltem ductus deferens als weiterer diagnostischer Beweis (Denning 1968, Kaplan 1968). Taussig (1972) berichtet dagegen von zwei homozygoten männlichen Mucoviscidose-Patienten mit normalen Spermiogrammen und einer forensisch gesicherten Vaterschaft. Diese Fälle sind zwar sehr selten, schränken jedoch den diagnostischen Wert des Infertilitätsnachweises ein.

II. Gruppe: Die zweite Gruppe umfaßt nach Batten (1970) und Csomor (1971) die "atypischen Formen" der Erwachsenen-Mucoviscidose. Bei Durchsicht der Literatur finden sich neben den Patienten der Gruppe I zwei weitere Formen der Erwachsenen-Mucoviscidose mit deutlich unterschiedlichem Verlauf, welche jedoch beide über kurz oder lang zum Tode führen können.

a) Formen mit mildem Verlauf:

Bei genauer Erhebung der Anamnese reichen die Symptome wie z.B. chronische Bronchitis, rezidivierende Pneumonien oder chronische Verdauungsbeschwerden bis in die Kindheit zurück. Der Verlauf war jedoch für eine Cystische Fibrose nicht typisch oder die Symptome oft so diskret, daß die richtige Diagnose lange nicht gestellt wurde. Wegen der relativen Gutartigkeit der sonst letalen Erkrankung konnte auch ohne spezielle Therapie das Erwachsenenalter erreicht werden.

Fallbeschreibungen solcher Art finden sich bei Marks (1960), Coates (1966), Jones,J.S.(1970), Addington (1971), Anderson, E.L. (1972).

b) Formen mit später Manifestation:

Hier ist die Kindheit frei von Symptomen, die für die Mucoviscidose typisch sind. Die Krankheit manifestiert sich erst nach der Pubertät oder dem frühen Erwachsenenalter mit plötzlich auftretenden und in der Folgezeit nicht mehr völlig auskurierbaren Lungenbeschwerden und mehr oder weniger starken Verdauungsstörungen. Solche Fälle wurden beschrieben von Koch (1968), Grandchamp (1968), Chebat (1970), Thomashefski (1970).

Die Erwachsenen-Mucoviscidose nach Bohn und Koch

Bohn und Koch entwickelten 1959 ihr Konzept der Erwachsenen-Mucoviscidose. Sie vermuteten eine Beziehung zwischen der Cystischen Fibrose des Kindes und ähnlichen Krankheitsbildern im Erwachsenenalter, welche bisher als selbständig galten.

Bei Erwachsenen mit den für die Mucoviscidose typischen Lungenaffektionen und Pancreasbeschwerden führten sie nun systematisch Schweißelektrolytbestimmungen durch. In erstaunlich vielen Fällen fand man erhöhte Schweißwerte und schloß aus der Kombination Lungen- bzw. Pancreasaffektion plus Schweißelektrolyterhöhung auf eine spezielle Ausdrucksform der Mucoviscidose. Später wies man auch bei vielen Patienten mit Ulcus duodeni oder Diabetes mellitus erhöhte Schweißwerte nach (Koch 1959 und 1961 (I)).

Bohn und Koch verstehen unter Erwachsenen-Mucoviscidose folgendes:

Im Prinzip handele es sich um die gleiche Erkrankung wie die Mucoviscidose im Kindesalter; es bestünden nur qualitative Unterschiede. Während die Kinder als homozygote Genträger die schwere, meist letal endende Form repräsentieren, handele es sich bei den Erwachsenen mit Mucoviscidose um heterozygote Genträger, bei denen die Krankheit einen viel milderen Verlauf nähme (Koch 1961 (II)).

Die Erwachsenen-Mucoviscidose manifestiert sich erst im 3. - 5. Dezenium. Die Beschwerden beginnen langsam und oft ist nur ein Organ befallen, so daß die richtige Diagnose nur selten gestellt wird.

Dennoch kamen Bohn und Koch aufgrund ihrer ausgedehnten klinischen, familienanamnestischen und nicht zuletzt Schweiß-Untersuchungen zu dem Schluß, daß die Erwachsenen-Mucoviscidose die häufigste Erbkrankheit der mitteleuropäischen Rasse sei, was nur durch einen autosomal-dominanten Erbgang erklärt werden konnte. Die Diagnose gründet sich auf die Kardinalsymptome:

1. Schweißelektrolyterhöhung
2. Chronische Lungenaffektion
3. Pancreasfermentschwäche
4. Ulcus pepticum
5. Diabetes mellitus
6. Familiäre Belastung

Hierbei spielt die Schweißelektrolyterhöhung bei Vorhandensein eines der genannten Symptome die größte diagnostische Rolle. Wichtig ist jedoch auch der Nachweis von Erwachsenen-Mucoviscidose-Teilbildern in der nahen Verwandtschaft.

Die Mucoviscidose als mögliche Ursache verschiedener Lungenerkrankungen im Erwachsenenalter

Ebenwo wie Bohn und Koch die Erwachsenen-Mucoviscidose als Ursache von über 50 % der chronischen Bronchitiden und deren Folgezustände ansahen, hatten zur gleichen Zeit mehrere andere Autoren versucht, eine genetisch-ätiologische Beziehung zwischen der Cystischen Fibrose des Kindes und ähnlichen Krankheitsbildern im Erwachsenenalter - speziell Lungenerkrankungen - herzustellen.

Sie alle benutzten den Nachweis der für die Mucoviscidose typischen Schweißelektrolyterhöhung als Bindeglied, wobei sie diese Erhöhung als spezielle Auswirkung des Mucoviscidosegens (auch bei Heterozygoten) deuteten.

Peterson (1959) fand bei über einem Drittel seiner Patienten mit Bronchiektasen erhöhte Schweißelektrolyte und folgerte daraus, die Mucoviscidose als mögliche Ursache chronischer Bronchialleiden mehr zu beachten.

Wood (1959) bestimmte die Schweißelektrolyte bei Patienten mit chronisch-obstruktivem Lungenemphysem und deutete Fälle mit erhöhten Werten als "formes frustes" der Cystischen Fibrose.

Bernard (1960) wies bei 20 - 25 % der chronischen Bronchitiden im Erwachsenenalter erhöhte Schweißwerte nach und sah ebenfalls darin heterozygote "formes frustes". 1967 verteidigte Bernard die These, wonach

ca. 20 % der chronisch-obstruktiven Bronchopathien des Erwachsenen inkomplette Mucoviscidosefälle sind.

Karlish (1960) sah ebenfalls bei einem Drittel seiner Patienten in der Cystischen Fibrose die Ursache für Bronchitis, Asthma, Bronchiektasen und Emphysem.

Boucher (1961) vermutete in bis zu 25 % der Fälle mit chronischer Bronchitis, Asthma bronchiale und Emphysem bei gleichzeitig erhöhten Schweißelektrolytkonzentrationen die Mucoviscidose als ätiologischen Faktor.

Coates (1963) glaubte ebenso bei Patienten mit chronischen Bronchialleiden und gleichzeitig erhöhten Schweißelektrolyten, den Einfluß der Mucoviscidose zu erkennen.

Voog (1971) versuchte durch systematische Schweißtests bei chronischen Bronchitikern, heterozygote Genträger der Mucoviscidose zu diagnostizieren.

Demgegenüber lehnten viele andere Autoren aufgrund eigener Untersuchungen eine Verbindung chronischer Lungenerkrankungen zur Mucoviscidose über erhöhte Schweißelektrolyte ab:

Anderson (1962) verglich die Schweißelektrolyte Erwachsener mit chronischen Lungenerkrankungen mit den Werten gesunder Kontrollpersonen und Eltern von Cystische Fibrose-Kindern.

Sie konstatierte in allen Gruppen eine Zunahme und Streuung der Elektrolytwerte mit steigendem Alter. Deshalb lehnte sie es ab, nur aus Schweißtestergebnissen eine Verbindung zwischen Mucoviscidose und verschiedenen Lungenerkrankungen zu ziehen.

Mc Kendrick (1962) kam zu dem gleichen Ergebnis.

Schäppi (1964) und Miguérès (1967) konnten ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Schweißelektrolytwerten erwachsener Bronchitiker und Kontrollpersonen feststellen.

Heusden (1968 u. 1970) und Jones, J.D. (1970) sahen keine Beziehung zwischen chronischer Bronchitis und Mucoviscidose, die über den Weg von Schweißuntersuchungen nachweisbar wäre.

Sekelj (1973) sprach sich gegen die Theorie aus, daß viele Erwachsene mit chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen erhöhte Schweißelektrolytwerte hätten und somit "formes frustes" der Cystischen Fibrose repräsentierten. Daneben konstatierte er keinen Anstieg der Werte mit zunehmendem Lebensalter.

Es zeigt sich somit, daß bei prinzipiell gleicher Fragestellung sich zwei ca. gleichgroße Gruppen mit konträren Untersuchungsergebnissen gegenüberstehen (siehe Tabelle 2 und 3). Über die möglichen Gründe dieser Diskrepanz wird weiter unten diskutiert.

Tabelle 2 Schweißelektrolytuntersuchungen zum Nachweis einer Beziehung der Mucoviscidose zu bestimmten Lungenerkrankungen

Autor, Jahr	Schweißtest-Methode	Patientengut
1. Peterson 1959	Bag-Test: Schwitzen im Ganzkörper-Plastiksack, Zelltupfer saugen den Schweiß auf. Chloridbestimmung nach Schales	96 gesunde Kontrollpers 6 Mucoviscidose-Pat. 25 zyl.Bronchiektase-Pa 31 chron. Bronchitiker 18 Emphysematiker 15 Tbc-Patienten
2. Wood 1959	Methode n.di Sant'Agnese 1963: Schwitzen im warmen Raum unter einer Decke, Zelltupfer auf Bauchhaut, darüber Plastikfolie. Chloridbestimmung nach Keys	50 Kontrollpersonen 24 Pat.mit chron.obstruktiv.Lungenemphysem 2 Erw.m.Mucoviscidose 40 Eltern v. Mucoviscidose-Kindern
3. Bernard 1960	Intradermale Schweißdrüsenstimulation durch ein Parasympathikomimetikum. Chloridbestimmung n.Schales	70 Pat.mit Lungenerkrankungen,davon 31 chron. Bronchopathie-Pat. 11 Asthmatiker 19 Tbc-Patienten
4. Karlish 1960	Methode nach Tarnoky 1958 wie bei 1.	18 gesunde Kontrollpers 48 chron.Lungenerkrankungen (nicht Tbc)
5. Koch u. Bohn 1960	Methode nach Shwachman 1955	insges.89 Patienten mit chron.Lungenerkrankunge 24 zyl.od.diffuse Bronchiektasen 41 chron.Bronchitiker

Ergebnis	Folgerung
	Mucoviscidose als mögliche Ursache bestimmter Bronchialerkrankungen
Gesunde nie über 70 mval Cl/L	
alle über 75 mval/L 8 über 69 mval/L 2 über 69 mval/L keiner über 69 mval/L	
Kontrollpersonen nie über 50mval/L	
5 > 50 mval/L, 4 > 60 mval/L	Patienten mit chronisch-obstruktivem Lungenemphysem sind möglicherweise "formes frustes" der Mucoviscidose
beide über 90 mval/L 3 Eltern über 80 mval/L	
Kontrollpersonen nicht üb.50mval/L	Bis zu 25% der chron. Bronchialerkrankungen sind durch Mucoviscidose bedingt(formes frustes-Heterozygote)
8 > 50, 6 > 60 mval Cl/L keiner über 50 mval/L keiner über 50 mval/L	
1 gesunde Kontrollpers. > 65 mval Cl 12 > 65 mval Cl/L	Ein genetischer Mucoviscidose-Faktor scheint bei einer Anzahl chronischer Lungenerkrankungen vorhanden zu sein
Kontrollpersonen nicht üb.60mval/L	Bis zu 50% der chronischen Bronchialerkrankungen auf dem Boden der Mucoviscidose
50 % > 60 mval Cl/L	
25 % > 60 mval Cl/L	

Fortsetzung Tabelle 2

Autor, Jahr	Schweißtest-Methode	Patientengut
6. Boucher 1961	Methode nach Lestradet 1959: Filterpapier auf der Brusthaut unter einer Plastikfolie saugt den Schweiß auf. Schwitzen unter warmer Decke. Natriumbestimmung mittels Flammenphotometer	98 Patienten mit Lungenerkrankungen 16 chron. Bronchitiker 16 Bronchiektasie-Patienten 24 Emphysem-Patienten 27 Bronchialasthma-Patienten
7. Coates 1963	Hitzeinduzierter Schweiß von der Bauchhaut unter einem Platiktuch Chloridbestimmung mittels Silberausfällungs-Methode (normal Cl bis 70 mval/L)	a) 35 Personen ohne chron. Bronchialerkrankungen b) 48 Personen mit chron. Bronchitis
8. Voog 1971	Schweißstimulation mit Fisostine (Parasympathikomimetikum intradermal). Chloridbestimmung nach Schales	100 gesunde Kontrollpersonen 260 chronische Bronchitiker

Ergebnis	Folgerung
Natrium zwischen 10-160 mval/L Gesunde nicht über 80 mval/L 5 > 80 mval/L 3 > 80 mval/L 6 > 80 mval/L 3 > 80 mval/L	Die Mucoviscidose ist als ätiologischer Faktor bei bestimmten chronischen Lungenerkrankungen anzusehen. Als Beweis dient der Schweißtest.
Mittel 35, 7 ± 17,5 mval/L 2 Personen > 70 mval/L Mittel 49, 5 ± 23,4 mval/L 9 Personen > 70 mval/L	Möglicher Einfluß der Mucoviscidose ist bei chronischen Bronchialerkrankungen über Schweißtest nachweisbar. Letztlich entscheidet jedoch das klinische Bild.
nie über 70 mval/L (10-68) 30 > 70 mval/L nach Cortisonbelastungstest davon 14 > 70 mval Cl/L	Chronische Bronchitiker mit pathologischen Schweißwerten (insbesondere nach Cortison-Test) sind Formen der Mucoviscidose.

Tabelle 3 Schweißelektrolytuntersuchungen an Patienten mit chronischer Lungenerkrankung. Keine Beziehung zu Mucoviscidose nachweisbar

Autor, Jahr	Schweißtest-Methode	Patientengut
1. Anderson, 1962	Intraderm. Schweißstimulation mittels Mecholyl. Chloridbestimmung nach Schales	10 Erwachs. ohne Lungenerkr. 25 Heranwachs. (15-23 Jahre) 50 Erwachs. (über 25 Jahre) mit chron. Bronchialerkr.
2. Mc.Kendrick 1962	Pilocarpiniontophorese nach Gibson u. Cooke. Chloridbestimmung mittels Silbernitrattitration. Natriumbestimmung mittels Flammenphotometrie	288 Kontrollpersonen 100 Patienten m.Mucoviscidose 57 Geschwist.v.Cyst.Fibr.Pat. 112 Eltern v.Cyst.Fibrose-Pat. 57 Erwachs.m.chron.Bronchiti.
3. Orzalesi 1963	Pilocarpiniontophorese wie bei 2.	102 Eltern v.Cyst.Fibr.-Kinder dav.12 Pers.m.chron.Bronch. 52 Kontroll-Eltern, davon 6 Pers.m.chron. Bronchitis
4. Schäppi 1964	Pilocarpiniontophorese wie bei 2.	31 chronische Bronchitiker zwischen 53 und 87 Jahren 33 Kontrollpersonen zwischen 56 und 83 Jahren
5. Miguérès 1967	Intraderm. Schweißdrüsenstimulation mit Fisostone (Parasympathikomimetikum). Chloridbestimmung mittels Silbernitrattitration	40 Kontrollpersonen 117 chron. Lungenerkrankungen
6. Heusden 1968, 1970	Pilocarpiniontophorese wie bei 2. Chloridbestimmung nach Schales	270 Kontrollpersonen, 1-89 Jahr 41 erwachs.chron.Bronchitiker
7. Jones, D.J. 1970	Pilocarpiniontophorese nach Gibson u. Cooke. Natriumbestimmung flammenphotometrisch	520 Patienten davon 47 Cyst.Fibrose-Pat. 141 Bronchialasthma-Pat.
8. Sekelj 1973	unstimulierter Handschweiß. Elektrolytbestimmung in situ mittels Elektrode	469 gesunde Erwachsene 491 chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen 355 nicht obstruktive Lungenerkrankungen

Ergebnis	Folgerung
Werte zwischen 22 u.123 mval/L 6 über 60 mval/L 23 über 60 mval/L	a) Anstieg der Werte mit dem Alter b) individuelle Schwankungen im Wiederholungsfall c) keine Beziehung erhöhter Werte zu anderen Erkrankungen
a)bis 19 J.,Mittel:26,1 mval/L b)15-84 J., Mittel:45,9 mval/L Mittel 109 mval/L Mittel 30,5 mval/L Mittel 50,6 mval/L Mittel 53,4 mval/L	Anstieg m.d.Alter,individuelle Schwankungen besonders ab Pubertät. Geschwist.u.Eltern v.Cyst.Fibrose-Pat. haben etwas höhere Werte. Kein Unterschied zwischen Kontrollpersonen und Bronchitikern.
Cystische Fibrose-Eltern: (Mitt.Werte) 1) Frauen:Na 45 mval;Cl 34 mval/L 2) Männer:Na 44 mval;Cl 31 mval/L Kontroll-Eltern: 1) Frauen:Na 43 mval;Cl 30 mval/L 2) Männer:Na 42 mval;Cl 26,5 mval/L	Kein signifikanter Unterschied zwisch. Cyst.Fibrose-Eltern u.Kontroll-Eltern. Kein Unterschied bei Bronchitikern.
Mittel:51,7 mval Na im Winter 48,9 mval Na im Sommer Mittel:66,1 mval Na im Winter 53,4 mval Na im Sommer	Anstieg mit dem Alter ab Pubertät. Saisonunterschiede,individ.Schwankungen Keine Unterschiede zwischen Bronchitikern und Kontrollpersonen.
2) 60 mval Cl, Mittel 36 mval/L 13) 60 mval Cl, Mittel 33 mval/L	Anstieg m.d.Alter, individ.Schwankung. Keine Unterschiede zwischen Kontrollpersonen und Lungenkranken.
Kinder 21,08 ± 9,5 mval/L Cl Erwachsene 37,06 ± 16,11 mval/L Cl Kein Unterschied b.Bronchitikern	Anstieg m.d.Alter. Kein Unterschied der Werte b.Gesunden und Lungenkranken Keine Grenzwerte für Erwachsene
2 deutlich unterschiedliche Verteilungskurven. Cystische Fibrose-Patienten gegenüber allen anderen	Anstieg mit dem Alter. Kein Unterschied zwischen chronischen Bronchitikern u.anderen Kontr.Personen
99% unter 50 mval/L Kein Wert über 65 mval Na od.Cl	Kein signifikanter Altersanstieg. Kein Unterschied zwischen Gesunden und Lungenkranken. Nur bei Mucoviscidose erhöhte Elektrolytwerte.

II. Teil

Eigene Untersuchungen

Da für die Diagnose der Mucoviscidose der Nachweis erhöhter Schweißelektrolyte (speziell von Natrium und Chlorid) fast immer beweisend ist, habe ich in den Sommermonaten der Jahre 1972, 1973 und 1974 an 210 Patienten einer Lungenklinik (Klinik Aprath - Fachkrankenhaus für Atmungsorgane - Chefarzt Prof.Dr. med. K. Simon) systematisch Schweißuntersuchungen durchgeführt mit dem Ziel:

1) atypische Fälle der Cystischen Fibrose, die oft unter dem Bild chronischer Lungenerkrankungen verlaufen, zu entdecken.

2) über erhöhte Schweißelektrolyte eine mögliche genetische Verbindung zwischen der Mucoviscidose und bestimmten Lungenerkrankungen nachzuweisen.

Methodik

Die Schweißuntersuchungen erfolgten mit dem "Cystic Fibrosis-Analyzer" der Firma Orion Modell 417" (siehe Instruction Manual). Hierbei wird die Schweißbildung lokal durch Pilocarpin-Iontophorese angeregt und die Schweißchloridkonzentration direkt auf der Haut mit Hilfe einer chlorid-spezifischen Ionenelektrode gemessen.

Ein Meßgerät, kalibriert in chlorid - millival/Liter, zeigt sofort das Ergebnis des Tests an.

Gerätebschreibung

Das System des Orion Cystic Fibrosis-Analyzer besteht aus dem tragbaren und aus Sicherheitsgründen batteriebetriebenen "Ionalyzer", der als Stromquelle für die Pilocarpiniontophorese und als Meßgerät für die Chloridbestimmung dient. Die Hautchloridelektrode besitzt ein Fühlelement, über welches ein elektrisches Potential entwickelt wird, das proportional zum Chloridgehalt im Schweiß ist. Dieses Potential wird relativ zu einem Standart-Referenzpotential gemessen und zur direkten Ablesung der Chloridkonzentration auf der Skala des "Ionalyzer" in maval/Liter umgewandelt.

Der "Iontoblock"

Im Iontoblock wird Pilocarpin zur Schweißdrüsenstimula-

tion iontophoretisch mittels Gleichstrom in die Haut gebracht. Der "Iontoblock" enthält die negativen und positiven Iontophorese-Kontakte. Die Kontakte und die Haut sind durch Tupfer voneinander getrennt. Der Tupfer an der Anode ist mit Pilocarpin-Nitrat, derjenige an der Katode zur besseren Leitfähigkeit mit einer Elektrolytflüssigkeit (Kalium-Sulfat) getränkt.

Testvorgang

Zuerst erfolgt die Eichung der Elektrode mit zwei standartisierten Lösungen, welche eine Konzentration von 20 bzw. 100 mval/Liter Chlorid aufweisen.

Zur Schweißstimulation eignet sich am besten die volare Seite des Unterarms, bei Kleinkindern die Region zwischen den Schulterblättern. Ein Hautbezirk von ca. 10 cm Durchmesser wird dreimal mit destilliertem Wasser gereinigt und mit einem Mulltupfer abgetrocknet. Sorgfältiges Waschen ist wichtig, damit alle Verunreinigungen - speziell Salze - von der Haut entfernt werden.

Anschließend wird der "Iontoblock", in dem die fertigen, mit Pilocarpin- bzw. Kaliumsulfatlösung getränkten Tupfer mittels Pinzette installiert wurden, auf die gereinigte Hautstelle gebracht und dort fixiert. Es folgt der Stromanschluß und die Iontophorese bei einer Stromstärke von 1 Milliampere über 5 Minuten.

Nach Entfernen des "Iontoblocks" muß die stimulierte Haut mit destilliertem Wasser gereinigt und abgetrocknet werden, um überschüssige Iontophoreselösung zu entfernen. Sofort danach wird diese Stelle mit einer sauberen, undurchlässigen Plastikfolie abgedeckt. Nach ca. 2 Minuten hat sich darunter ausreichend Schweiß gebildet. Die Folie wird entfernt und unverzüglich die Elektrode zur Bestimmung der Chloridkonzentration auf die pilocarpinstimulierte Hautstelle aufgesetzt und ca. 20 Sec. lang aufgepreßt. Der Wert kann nun auf der Meßskala des "Ionalyzer" abgelesen werden.

Patientengut

An insgesamt 210 Patienten wurde die Schweißchloridbestimmung nach der oben beschriebenen Methode durchgeführt.

Das Patientenkollektiv setzte sich wie folgt zusammen, aufgeschlüsselt nach: Geschlecht, Alter, Erkrankung.

I. Geschlecht: 114 männliche standen 96 weiblichen Probanden gegenüber.

II. Alter:

Es wurden 3 Altersgruppen unterteilt, da bekanntlich die Schweißelektrolyte mit dem Lebensalter ansteigen können und jenseits der Pubertät nicht selten Werte von über 60 mval/L gefunden werden, ohne daß eine Beziehung zur Mucoviscidose nachweisbar ist.

1. Altersgruppe: Kinder bis einschließlich 12. Lebensjahr, insgesamt 75 (49 Jungen, 26 Mädchen)

2. Altersgruppe: Heranwachsende vom 13. bis einschließlich 17. Lebensjahr,
insgesamt 42 (24 Jungen, 18 Mädchen)

3. Altersgruppe: Erwachsene ab 18. Lebensjahr,
insgesamt 93 (41 Männer 18-80 Jahre
52 Frauen 18-88 Jahre)

III. Erkrankungen:

Dem Aufgabengebiet der Klinik entsprechend bestand die Mehrzahl der Untersuchten aus Tbc-Patienten.

Es folgten die chronischen Bronchialerkrankungen: chronische Bronchitis (u.a. Asthma bronchiale, Sinubronchitis, Emphysembronchitis). An weiteren Erkrankungen fanden sich M. Boeck, Cystenlunge, Lungenfibrose nach Radiatio, Lungenmetastasen bei Magencarcinom.

III - 1) 75 Kinder

von den 49 Jungen waren 36 an Tbc und 13 an chronischer Bronchitis erkrankt,
von den 26 Mädchen litten 24 an Tbc und 2 an chronischer Bronchitis.

III - 2) 42 Heranwachsende

bei 24 männlichen Heranwachsenden fand sich 22 mal eine Tbc und 2 mal eine chronische Bronchitis,
bei 18 weiblichen Heranwachsenden 16 mal eine Tbc und 2 mal eine chronische Bronchitis.

III - 3) 93 Erwachsene

41 Männer: davon waren 30 an Tbc erkrankt (von den Tbc-Patienten litt einer außerdem an einer Silikose und einer an ausgeprägter Emphysembronchitis)
10 Männer litten an chronischer Bronchitis.
Ein Patient zeigte Lungenmetastasen bei Magencarcinom.

52 Frauen: davon waren 43 an Tbc erkrankt.
5 Patientinnen litten an chronischer Bronchitis.
Bei einer Frau fand sich ein Morbus Boeck,
eine Patientin zeigte eine Cystenlunge,
eine andere litt an rezidivierender Pleuritis
exsudativa,und bei einer Patientin fand sich
eine Strahlenfibrose nach Radiatio wegen
eines Mammacarcinoms.

Bei den Schweißuntersuchungen wurden nicht berücksichtigt: Tages- und Jahreszeit, Körper- und Raumtemperatur, Gewicht und Größe der Patienten, Ernährung und Medikamenteneinnahme.

Tabelle 4

Erkrankungen in den 3 Altersgruppen

Altersgruppe	Zahl	Geschl.	Tbc	chronische Bronchitis	atypische Mucoviscidose	M.Boeck	Lungenmetastasen b.Magen Ca	Strahlenfibrose nach Radiatio bei Mamma Ca	Cystenlunge	Pleuritis exsudative
Kinder	75	49 ♂	36	12	1					
(bis 12 Jahre)		26 ♀	24	2						
Heranwachsende	42	24 ♂	22		2					
(13-17 Jahre)		18 ♀	16		2					
Erwachsene	93	41 ♂	30	10			1			
(ab 18 Jahre)		52 ♀	43	5		1		1	1	1

Ergebnisse

Die Schweißchloridkonzentrationen aller 210 Probanden finden sich in Tabelle 5,
die Mittelwerte aufgeschlüsselt nach Altersgruppen und Erkrankung in Tabelle 6.

I. Kinder bis zum 12. Lebensjahr

Gesamtzahl	75	Chloridkonz. in mval/L	von	6	bis	130	Mittel *) 19,40
Jungen	49	Chloridkonz. in mval/L	von	7	bis	130	Mittel *) 19,25
Mädchen	26	Chloridkonz. in mval/L	von	6	bis	50	Mittel 19,69

*) Mittelwert ohne den Schweißchloridwert eines Jungen mit atypischer Mucoviscidose

Tbc-Patienten

Gesamtzahl	60	Chloridkonz. in mval/L	von	7	bis	40	Mittel 17,36
Jungen	36	Chloridkonz. in mval/L	von	7	bis	38	Mittel 16,27
Mädchen	24	Chloridkonz. in mval/L	von	9	bis	40	Mittel 19

Chronische Bronchialerkrankungen

Gesamtzahl	14	Chloridkonz. in mval/L	von	6	bis	60	Mittel 28,4
Jungen	12	Chloridkonz. in mval/L	von	10	bis	60	Mittel 28,16
Mädchen	2	Chloridkonz. in mval/L	von	6	bis	50	Mittel 28

II. Heranwachsende

Gesamtzahl	42	Chloridkonz. in mval/L	von	5	bis	110	Mittel 27,59
Jungen	24	Chloridkonz. in mval/L	von	8	bis	110	Mittel 28,08
Mädchen	18	Chloridkonz. in mval/L	von	5	bis	100	Mittel 26,94

Tbc-Patienten

Gesamtzahl	38	Chloridkonz. in mval/L	von	5	bis	45	Mittel 20,23
Jungen	22	Chloridkonz. in mval/L	von	8	bis	45	Mittel 21,77
Mädchen	16	Chloridkonz. in mval/L	von	5	bis	40	Mittel 18,12

III. Erwachsene ab 18. Lebensjahr

Gesamtzahl	93	Chloridkonz. in mval/L	von	5	bis	130	Mittel 28,20
Männer	41	Chloridkonz. in mval/L	von	5	bis	130	Mittel 33,97
Frauen	52	Chloridkonz. in mval/L	von	6	bis	85	Mittel 23,65

Tbc-Patienten

Gesamtzahl	73	Chloridkonz. in mval/L	von	6	bis	65	Mittel 25,10
Männer	30	Chloridkonz. in mval/L	von	8	bis	65	Mittel 30,56
Frauen	43	Chloridkonz. in mval/L	von	6	bis	58	Mittel 21,30

Chronische Bronchialerkrankungen

Gesamtzahl	15	Chloridkonz. in mval/L	von	5	bis	130	Mittel 46,86
Männer	10	Chloridkonz. in mval/L	von	5	bis	130	Mittel 45,5
Frauen	5	Chloridkonz. in mval/L	von	14	bis	85	Mittel 49,60

Tabelle 5

Schweißchloridkonzentrationen in mval/Liter von 210 Probanden nach Lebensalter und Erkrankung

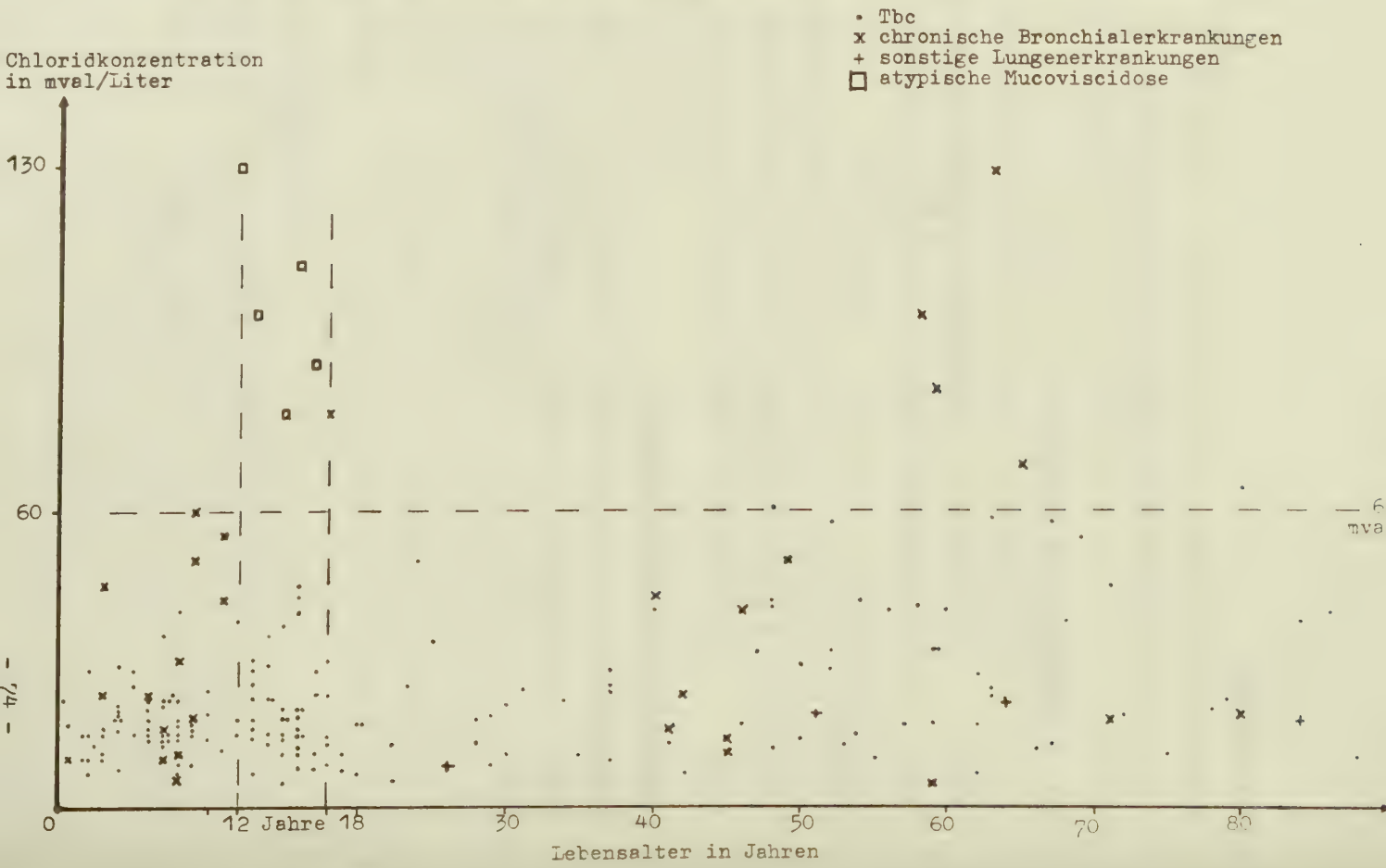
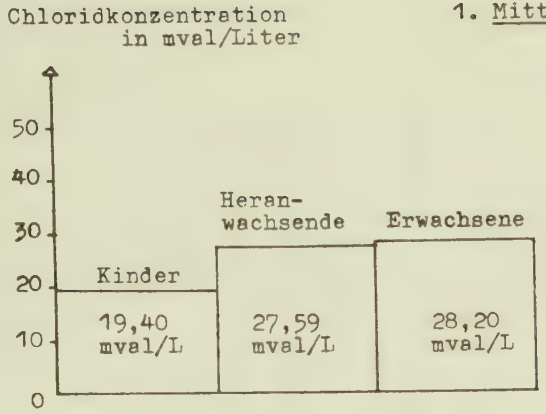
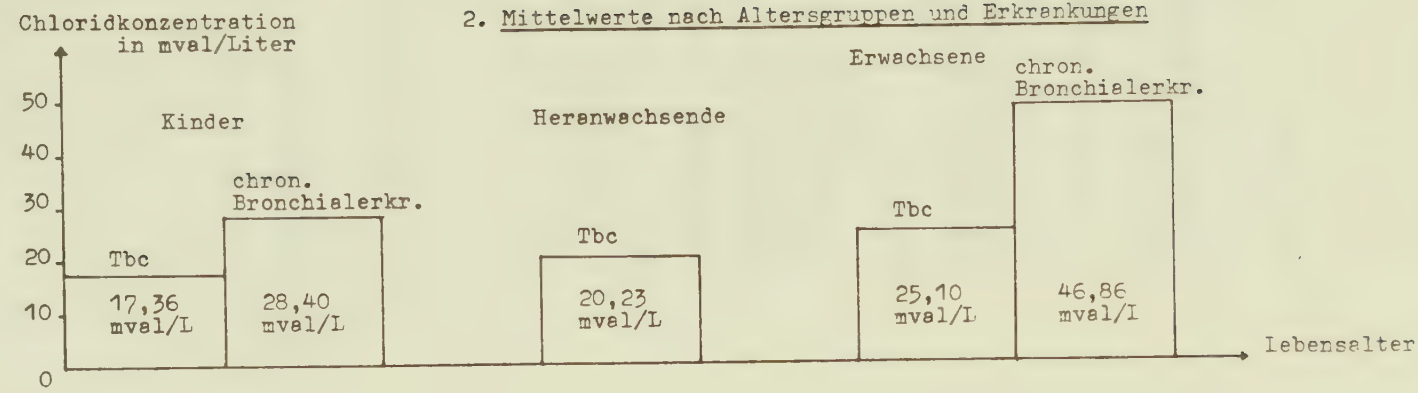


Tabelle 6

1. Mittelwerte nach Altersgruppen



2. Mittelwerte nach Altersgruppen und Erkrankungen



Fälle "atypischer Mucoviscidose"

Bei meinen Untersuchungen fanden sich insgesamt 12 Patienten mit Schweißchloridwerten über 60 mval/L.

Die genaue Analyse dieser Fälle ergab fünfmal das Bild einer atypischen Mucoviscidose, d.h. einer Form der Mucoviscidose entweder mit später Manifestation der typischen Symptome oder mitigiertem Verlauf.

Diese fünf Fälle atypischer Mucoviscidose werden nachstehend beschrieben mit besonderer Berücksichtigung der Familienanamnese, des erstmaligen Auftretens mucoviscidosetypischer Symptome, des Verlaufes und der momentanen klinischen Befunde, speziell der Röntgenbefunde des Thorax. Eine Tuberkulose wurde durch Tuberkulintest und Kultur ausgeschlossen.

1.) Günther O., geb. 18.8.1957

Familienanamnese: Eltern gesund, 4 Geschwister: davon ein Bruder als Säugling verstorben, Onkel lungenkrank.

Eigenanamnese: als Kind epileptische Anfälle, Masern, Windpocken.

Erstsymptome der Mucoviscidose und Verlauf: seit vielen Jahren über längere Zeit Husten; seit 8 Tagen fieberhafter Infekt.

Klinische Befunde: Größe 171 cm, Gewicht 50 kg , mäßiger Allgemein- und Ernährungszustand, Verdauung normal, Lunge auskultatorisch o.B.

Röntgenuntersuchung des Thorax: vermehrte streifige Zeichnung (kleiner Herd im linken Hilus nach alter Tbc).

Rö-Nasennebenhöhlen: bds. leichte Trübung der Kieferhöhlen.

Bronchoskopie: hyperämische Schleimhaut als Zeichen chronischer Entzündung.

Lungenfunktionstest: expiratorischer Atemstoß erniedrigt, ansonsten nur geringe Minderung der Atemfunktion.

Laboruntersuchungen: Hb 14,2 g %, Leuco 8.000,BKS 3/10

Schweißtest: 110 mval Chlorid/L, bei Kontrolle 95 mval/L

2.) Frank H., geb. 17.9.1959

Familienanamnese: Eltern gesund, keine Geschwister.

Eigenanamnese: Kinderkrankheiten nicht erinnerlich.

Erstsymptome der Mucoviscidose und Verlauf: seit dem 3. Lebensjahr Bronchitis, bei Belastung Atemnot.

Klinische Befunde: Größe 173 cm, Gewicht 56 kg, etwas reduzierter Allgemeinzustand, asthenischer Habitus, Verdauung: häufig zweimal Stuhlgang pro Tag, Lunge auskultatorisch: Zeichen einer leichten Bronchitis mit spastischer Komponente.

Röntgenuntersuchung des Thorax: vermehrte Streifung in beiden Lungenfeldern zentrifugal von den Hili ausgehend.

Rö-Nasennebenhöhlen: o.B.

Lungenfunktionstest: expiratorischer Atemstoß erniedrigt, erhöhtes Residualvolumen.

Laboruntersuchungen: Hb 15,9 g %, Leuco 7.500, BKS 9/17

Schweißtest: 80 mval Chlorid/L, bei Kontrolle 85 mval/L

3.) Rudolf R., geb. 3.1.1961

Familienanamnese: Eltern und 2 Geschwister gesund, eine Cousine lungenkrank.

Eigenanamnese: übliche Kinderkrankheiten.

Erstsymptome der Mucoviscidose und Verlauf: seit 5 Wochen Husten, Fieber, Kurzatmigkeit, Schwächegefühl.

Klinische Befunde: Größe 155 cm, Gewicht 46,4 kg, reduzierter Allgemeinzustand, guter Ernährungszustand, Verdauung normal, Lunge auskultatorisch: o.B.

Röntgenuntersuchung des Thorax: grobe Fleckelung in beiden Oberfeldern, kein Anhalt für Kavernisierung.

Rö-Nasennebenhöhlen: o.B.

Lungenfunktionstest: Totraumvergrößerung, Diffusionskapazität für O_2 vermindert.

Laboruntersuchungen: Hb 14 g %,Leuco 6.600,BKS 8/26

Schweißtest: 130 mval Chlorid/L, Kontrolle 105 mval/L

4.) Bärbel H., geb. 27.5.1957

Familienanamnese: Eltern gesund, keine Geschwister.

Eigenanamnese: übliche Kinderkrankheiten.

Erstsymptome der Mucoviscidose und Verlauf: seit dem Säuglingsalter rezidivierende Bronchitiden. 1961 stationär wegen eitriger Bronchitis (mit Antibiotica behandelt), in den letzten Jahren wiederholte Lungeninfekte, geringe körperliche Belastbarkeit.

Klinische Befunde: Größe 157 cm, Gewicht 45 kg, etwas reduzierter Allgemein- und Ernährungszustand, Verdauung normal, leichte Lippen cyanose, Lunge auskultatorisch:o.B.

Röntgenuntersuchung des Thorax: vermehrte Streifung, jedoch keine bronchopneumonischen Veränderungen.

Röntgenuntersuchung der Nasennebenhöhlen: o.B.

Lungenfunktionstest: erniedrigter expiratorischer Atemstoß.

Laboruntersuchungen: Hb 15,5g %, Leuco 8.000, EKS 16/24

Schweißtest: 90 mval Chlorid/L,bei Kontrolle 95 mval/L.

5.) Martina S., geb. 7.10.1960

Familienanamnese: Eltern und 2 Geschwister gesund. Großmutter an Lungenkrankheit gestorben.

Eigenanamnese: übliche Kinderkrankheiten.

Erstsymptome der Mucoviscidose und Verlauf: seit dem 4. Lebensjahr wiederholt Bronchitis (zweimal zur Kur an der Nordsee), beim Turnunterricht nicht sehr belastbar (Atemnot).

Klinische Befunde: Größe 159 cm, Gewicht 49,9 kg, guter Allgemein- und Ernährungszustand, Verdauung regelmäßig, Lunge auskultatorisch:o.B.

Röntgenuntersuchung des Thorax: vermehrte Gefäßzeichnung über beiden medialen Unterfeldern der Lunge, sonst o.B.

Rö-Nasennebenhöhlen: Trübung der linken Kieferhöhle,

Lungenfunktionstest: expiratorischer Atemstoß erniedrigt (1.600 ml = 59 % VK).

Laboruntersuchungen: Hb 15 g %, Leuco 6.000, BKS 3/6

Schweißtest: 100 mval Chlorid/L, bei Kontrolle 80 mval/L.

Bei weiteren 7 Patienten fanden sich ebenfalls Schweiß-chloridwerte über 60 mval/L.
Es konnte jedoch bei keinem dieser weiter unten beschriebenen Fälle eine Mucoviscidose diagnostiziert werden. Vielmehr handelte es sich um Fälle von Lungentuberkulose, chronischer Bronchitis bzw. Emphysembronchitis und Asthma bronchiale.

1.) Otto W., geb. 19.7.1892

Familienanamnese: Vater mit 64 J. als Berginvalide gestorben, Mutter an Altersschwäche verstorben, 3 Geschwister gesund.

Eigenanamnese: früher gesund.
1962 Husten, Blutspucken (1962 u. 1969 zur Kur wegen Tbc), jetzt erneut Hämoptoe, seit 1969 Altersdiabetes bekannt.

Klinische Befunde: Größe 176 cm, Gewicht 58 kg, reduzierter Allgemein- und Ernährungszustand, Verdauung normal, Lunge auskultatorisch: feinblasige R.G. EKG o.B., RR 120/60

Röntgenuntersuchung des Thorax: kleincarvernöse Streuungs-Tbc über beiden Spitzen-,Ober- und Mittelfeldern.

Laboruntersuchungen: Hb 11,2 g %, Leuco 8.400, BKS 70/90 Sputum-Kultur Tbc positiv, Blutzucker nüchtern 174 mg %,

Schweißtest: 65 mval Chlorid/L

Diagnose: doppelseitige Streuungs-Tbc, Diabetes mellitus.

2.) Georg G., geb. 29.10.1924

Familienanamnese: Eltern und 3 Geschwister gesund.

Eigenanamnese: übliche Kinderkrankheiten, 1946 Diphterie, sonst gesund, im Winter 1971/72 starke Erkältung, Husten, Auswurf, Schmerzen in der linken Brust.

Klinische Befunde: Größe 168 cm, Gewicht 57 kg, reduzierter Allgemein- und Ernährungszustand, Verdauung normal, Lunge auskultatorisch:o.B., EKG o.B., RR 110/60

Röntgenuntersuchung des Thorax: pflaumengroße Trübung im 2. ICR links.

Laboruntersuchungen: Hb 13 g %, Leuco 10.600, BKS 20/40, Magensaftkultur negativ.

Schweißtest: 61 mval Chlorid/L

Diagnose: Streuungs-Tbc im linken Lungenoberlappen.

3.) Fritz K., geb. 28.12.1909

Familienanamnese: unauffällig.

Eigenanamnese: früher gesund, seit mehreren Jahren gehäuft Bronchitis, starker Raucher, früher im Baugewerbe gearbeitet, jetzt: wiederholt Husten, Atemnot, kein Auswurf.

Klinische Befunde: Größe 171 cm, Gewicht 75 kg,

guter Allgemein -und Ernährungszustand,
Lunge auskultatorisch: feinblasige R.G.
RR 115/70, EKG o.B.

Röntgenuntersuchung des Thorax: kleincystische Veränderungen in beiden Unterfeldern, jedoch lediglich vermehrte streifige Zeichnung in den Mittel- und Oberfeldern.

Lungenfunktion: Zeichen der Obstruktion, erhöhtes Residualvolumen.

Laboruntersuchungen: Hb 15 g %, Leuco 6.000, Eosinophilie, BKS 15/24, Allergietest negativ, Sputumuntersuchung negativ.

Schweißtest: 70 mval Chlorid/L

Diagnose: Chronische (Raucher-) Bronchitis.

4.) Johannes B., geb. 20.11.1910

Familienanamnese: Eltern an Altersschwäche gestorben, 2 Geschwister gesund.

Eigenanamnese: früher gesund, 1950 Lungenentzündung, seither chronische Bronchitis, jetzt: Atemnot, Herzschmerzen (starker Raucher).

Klinische Befunde: Größe 174 cm, Gewicht 94 kg, reduzierter Allgemeinzustand, Adipositas, Lippencyanose, Uhrglasnägel, Lunge auskultatorisch: Giemen, Pfeifen, Brummen, RR 160/70.

Röntgenuntersuchung des Thorax: Faßthorax bei Emphysem, vermehrte Lungenzeichnung.

Lungenfunktionstest: obstruktive Ventilationsstörung.

Laboruntersuchungen: Hb 16 g %, Leuco 10.000, BKS 24/42. Sputum- und Magensaftuntersuchung Tbc negativ.

Schweißtest: 130 mval Chlorid/L

Diagnose: chronische Emphysembronchitis.

5.) Hedwig, D., geb. 7.2.1914

Familienanamnese: Eltern gesund, 1 Bruder früher Tbc.

Eigenanamnese: 1944 erstmals Lungenbeschwerden, wegen Tbc 1944 und 1962 in Kur, danach beschwerdefrei, seit Monaten Atembeschwerden und Luftnot bei Belastung.

Klinische Befunde: Größe 170 cm, Gewicht 68 kg, reduzierter Allgemeinzustand, guter Ernährungszustand, leichte Lippencyanose, mäßige Unterschenkelodeme, Lunge auskultatorisch: leichte Stauungs R.G., bds. verlängerter Expirum.

Röntgenuntersuchung des Thorax: fleckige Zeichnung in beiden Oberfeldern mit Kalkeinlagerung, allgemein erhöhte Strahlendurchlässigkeit.

Rö-Schichtung: Wabung,aber keine Cavernen.

Lungenfunktionstest: schwere, vorwiegend obstruktive Ventilationsstörung.

EKG: P-pulmonale, Zeichen der Herzmuskelischämie, RR 130/80

Laboruntersuchungen: im Magensaft kein Tbc-Nachweis,
Allergie-Test negativ.
Hb 12 g %, Leuco 10.200, BKS 10/30

Schweißtest: 85 mval Chlorid/L

Diagnose: obstruktives Emphysem bei Asthma bronchiale,
Myocardschaden.

6.) Karl M., geb. 9.11.1915

Familienanamnese: unauffällig.

Eigenanamnese: früher gesund, 1965 Magenulcus, 1970
Herzinfarkt, 1971 erstmals Asthma bronchiale,
jetzt: Einweisung im Status asthmaticus nach
familiärem Konflikt.

Klinische Befunde: Größe 172 cm, Gewicht 65,5 kg,
reduzierter Allgemein-, guter Ernährungszustand,
Lunge auskultatorisch: Giemen.

Röntgenuntersuchuchung des Thorax: Spitzenfeldverkalkung
nach Tbc, ansonsten grobe Gefäßzeichnung, Zwerch-
fell rechts gestreckt.

Lungenfunktion: Atemwiderstand deutlich erhöht.

Laboruntersuchungen: Hb 14 g %, Leuco 7.600, BKS 20/30,
Sputumuntersuchung negativ, Allergietest negativ.

Schweißtest: 100 mval Chlorid/L

Diagnose: Asthma bronchiale bei psychischer Überlagerung.

7.) Sabine S., geb. 5.6.1954

Familienanamnese: Eltern und 1 Bruder gesund.

Eigenanamnese: als Kleinkind Otitis media, seit dem 4. Lebensjahr "Heuschnupfen", jetzt: Husten und Atemnot.

Klinische Befunde: Größe 167 cm, Gewicht 59 kg, guter Allgemein- und Ernährungszustand, Verdauung normal, Lunge auskultatorisch: leichtes Giemen und Brummen.

Röntgenuntersuchung des Thorax: vermehrte Gefäßzeichnung.

Rö-Nasennebenhöhlen: o.B.

Laboruntersuchung: Hb 14 g %, Leuco 4.800, BKS 12/25 , Allergietest: Pollen und Hausstaub positiv.

Schweißtest: 80 mval Chlorid/L

Diagnose: Allergisches Bronchialasthma.

Diskussion

Kritische Wertung der Schweißelektrolytbestimmung mittels Orion-CF-Analyzer

1969 wurden durch Kopito und Mitarbeiter erstmals ausgedehnte Reihenuntersuchungen zur Schweißelektrolytbestimmung in situ mittels chlorid-sensibler Elektrode nach lokaler Schweißdrüsenstimulation durch Pilocarpin-Iontophorese durchgeführt.

Das neuartige Verfahren wurde mit der Original-Schweißtestmethode von Gibson u. Cooke verglichen und als Screening auf Mucoviscidose empfohlen.

Seither sind eine Reihe weiterer Publikationen über den Orion Cystic-Fibriosis-Analyzer zur Diagnose bzw. Screening auf Mucoviscidose erschienen:
(Stephan 1969, Bender 1971, Cherian 1971, Fontaine 1973, Gürson 1973, Sekely 1973, Steinrud 1974, Committee for Cystic Fibrosis 1976, Tarnoky 1976, Tocci 1976).

Hierbei wurde diese Methode kritisch überprüft, die Vorteile genannt, jedoch auch auf mögliche Fehlerquellen hingewiesen.

Die Vorteile des Verfahrens liegen besonders in der Preiswürdigkeit, Einfachheit und geringem Zeitaufwand des einzelnen Testvorganges, der nur eine Untersuchungsperson für 8 - 10 Minuten beansprucht, wobei das

Untersuchungsergebnis sofort vorliegt. Daneben erlaubt die Kompaktheit und das geringe Gewicht der Geräteeinheit auch die Untersuchung am Krankenbett. Der Test ist für den Patienten völlig harmlos. Es wurden niemals Unbehagen oder Schmerzen geäußert, so daß auch Säuglinge und Kleinkinder problemlos untersucht werden können.

Mögliche Fehlerquellen sind unzureichende Vorbereitung d.h. Abwaschen und Abtrocknen der zu untersuchenden Hautstelle, welche an der volaren Unterarmseite gelegen sein sollte.

Mangelnde Schweißstimulation ist möglich, wenn der mit Pilocarpin getränkte Patch nicht richtig angelegt ist, so daß der Strom nicht fließen kann, oder wenn die Pilocarpinflüssigkeit bei defektem Vorratspäckchen ausgelaufen oder verdunstet ist.

Besonders wichtig ist das sofortige Aufsetzen der Elektrode auf die Haut nach erfolgter Schweißstimulation, damit es nicht durch Verdunstung des Schweißes zu falsch hohen Elektrolytkonzentrationen kommt. Der Aufpreßdruck der Elektrode darf nicht zu groß sein, um ein seitliches Herauspressen des Schweißes zu verhindern. Andererseits muß ausreichender Kontakt zwischen Haut und Elektrode über mindestens 20 Sekunden gewährleistet sein. Auch auf exakte vorhergehende Eichung der Elektrode in standartisierter Test-Elektrolytflüssigkeit muß großer Wert gelegt werden. An

der Elektrodenspitze dürfen sich keine Ablagerungen befinden.

Es ist günstig, den Testvorgang immer von demselben geschulten Untersucher durchführen zu lassen. Im Zweifelsfall sollte eine Überprüfung des Ergebnisses durch den Original-Schweißtest nach Gibson und Cooke stattfinden.

Abschließend läßt sich sagen, daß die Methode des Orion Cystic-Fibrosis-Analyzers einfach, preiswert und zeitsparend ist.

Ausreichende Reproduzierbarkeit der Ergebnisse (± 2 mval/L) und weitgehende Übereinstimmung mit Werten des Original-Schweißtestes nach Gibson und Cooke sind gewährleistet (Kopito 1969).

Somit ist der Schweißtest mittels Orion Cystic-Fibrosis-Analyzer nach der Original-Methode von Gibson und Cooke die z.Zt. beste Schweißtestmethode (Committee for Cystic Fibrosis 1976, Tarnoky 1976).

Vergleich meiner Ergebnisse mit der Literatur

Sogenannte "Normalwerte" der Schweißchloridkonzentration finden sich u.a. bei di Sant'Agnese (1972) und Shwachman (1962). (Siehe Tabelle 1)

Die Autoren geben jeweils Mittelwerte von beträchtlicher Schwankungsbreite an. Einigkeit besteht nur darin, daß Chloridkonzentrationen von über 60 mval/L beim Kind pathologisch sind und mit Ausnahme einiger weniger Krankheiten - z.B. Morbus Addison, ektodermale Dysplasie, hypophysärer Kleinwuchs - pathognomonisch für die Mucoviscidose sind.

Schweißchloriduntersuchungen bei Kindern mit Lungentuberkulose führte Kassner (1963) durch. Der Mittelwert von 35 mval/L Chlorid lag hierbei etwas über dem Mittel gesunder Kontrollkinder, jedoch nie über dem pathologischen Grenzwert von 60 mval/L. Meine Ergebnisse entsprechen diesen Befunden.

Schweißuntersuchungen bei Patienten mit chronischen Bronchialerkrankungen finden sich in großer Zahl in der Literatur. Hierbei fällt auf, daß sehr viele Autoren bei solchen Erkrankungen deutlich höhere Mittelwerte im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen angeben:

Peterson (1959), Wood (1959), Bernard (1960), Bohn u. Koch (1960, 1961), Karlish (1960), Boucher (1961), Coates (1963), Toigo (1963), Voog (1971), Mayr (1973).

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde lange Zeit eine mögliche genetische Beziehung der Mucoviscidose zu solchen Erkrankungen diskutiert. Viele andere Autoren konstatieren jedoch keine erhöhten Schweißelektrolytwerte bei chronischen Bronchialerkrankungen:

(Anderson 1960, 1962, Mc Kendrick 1962, Orzalesi 1963, Schäppi 1964, Miguérès 1967, Hinkel 1967, Heusden 1968 u. 1970, Jones, J.D. 1970, Sekely 1973).

Meine Ergebnisse zeigen ebenfalls erhöhte Werte.

Der Einfluß des Lebensalters auf die Schweißchloridkonzentration wurde erstmals von Anderson (1960) nachgewiesen und in der Folgezeit von vielen Autoren bestätigt (Siegenthaler 1962, I u.II, Lobeck 1962, Shwachman 1962, Mc Kendrick 1962, Heusden 1970, Jones, J.D. 1970, Gibson 1972). Mit zunehmendem Alter, besonders jenseits der Pubertät, können deutlich erhöhte Schweißchloridwerte gefunden werden. Beim Erwachsenen sind Schweißelektrolytwerte über 60 mval/L keine Seltenheit, ohne daß eine Beziehung zur Mucoviscidose nachweisbar ist.

Auch meine Untersuchungen beweisen den Alterseinfluß auf die Schweißchloridkonzentration, wobei ein deutlicher Sprung jenseits der Pubertät nachweisbar ist. Bei mehreren erwachsenen Patienten finden sich Werte über 60 mval/L ohne sonstige typische Mucoviscidosesymptome.

Auffallend ist die große Streuungsbreite der Werte bei Erwachsenen von 5 bis 130 mval/L und die individuellen Schwankungen im Wiederholungsfalle eines Schweißtests.

Zu gleichen Ergebnissen kamen Anderson (1960), Sibinga (1961), Lobeck (1962),Mc Kendrick (1962), Coates (1963), Schäppi (1964), Gallet (1967), Heusden (1968), Jones, J.D. (1970).

Ein Geschlechtsunterschied der Schweißelektrolytkonzentrationen ist auch bei meinen Untersuchungen nicht sicher nachweisbar. Nur Lobeck (1962) vermutet, daß Männer aufgrund der höheren Schweißrate und -menge höhere Eletrolytwerte aufweisen.

Kritische Wertung des Schweißtestes und des Begriffes der Normalwerte

Die Entdeckung der erhöhten Schweißelektrolyte bei Mucoviscidose durch Darling, di Sant'Agnese und Mitarbeiter im Jahre 1953 ist ein Meilenstein in der Erforschung dieser Krankheit.

Der Nachweis der erhöhten Natrium- oder Chloridkonzentration über 60 mval/L ist zum Eckpfeiler der Diagnose der Mucoviscidose geworden. Hierdurch kommt dem Schweißtest eine Sonderstellung bei diesem Krankheitsbild zu, obwohl bis heute die eigentliche Ursache der Schweißelektrolyterhöhung nicht bekannt ist. Es gibt bisher kein faßbares pathologisch - anatomisches Substrat. Mikropunktionsuntersuchungen an der Schweißdrüse zeigen, daß im Falle der Mucoviscidose zwar im Drüsenknäuel wie üblich isotoner oder etwas hypertoner Primärschweiß gebildet wird, jedoch im Gangsystem die Rückresorption der Elektrolyte - speziell Natrium und Chlorid - gestört ist.

Die Existenz eines die Rückresorption hemmenden Faktors bei Mucoviscidose ist gesichert; Struktur und Wirkungsmechanismus jedoch noch unklar.

Die für die Cystische Fibrose typische Schweißelektrolyterhöhung ist somit bisher ein Phänomen, das pathophysiologisch noch völlig im Dunkeln liegt.

Die Erhöhung der Schweißelektrolyte wird als Ausdruck des Mucoviscidosegens gesehen und gilt bisher als Condito sine qua non. Eine Cystische Fibrose ohne pathologisch erhöhte Werte wird von den meisten Autoren abgelehnt.

Man geht heute davon aus,daß die Erhöhung der Schweißelektrolyte bei Muvoviscidose während des ganzen Lebens nachweisbar ist,unabhängig vom Verlauf der Krankheit und dem Grad der Beteiligung von Lunge oder Pancreas.

Das bisherige Fehlen eines pathologisch-anatomischen Substrates zeigt die Schwierigkeiten, "Normalwerte" der Schweißelektrolyte bzw. pathologische Werte zu definieren. Zwar gibt es zahlreiche Untersuchungsreihen zur Bestimmung der Schweißelektrolyte bei gesunden oder an bestimmten Erkrankungen leidenden Probanden, jedoch konnte bisher kein streng definierter Normalwert gefunden werden, zumal jeder Untersucher bei der bekannten Streuung der Schweißelektrolyte den arithmetischen Mittelwert als seinen "Normalwert" angibt.

Zu wenig sind bisher die Faktoren erforscht, die die Schweißelektrolytkonzentration beeinflussen und die für den allgemein konstatierten Altersanstieg jenseits der Pubertät und die großen individuellen Schwankungen verantwortlich sind. Diese Faktoren mögen endogener (z.B. hormoneller) oder exogener (z.B. Nahrung, Medikamente, Noxen) Natur sein. Auch für die oft deutlich

erhöhten Schweißelektrolytwerte gesunder Neugeborener gibt es bisher keine Erklärung.

Somit ist es bisher nicht möglich, streng definierte Normalwerte des Schweißtests anzugeben. Man geht besser von der Empirie aus, daß bei Kindern bis zur Pubertät ein Natrium- oder Chlorid-Wert über 60 mval/L dringend auf Mucoviscidose verdächtig ist und unbedingt abgeklärt werden muß, d.h. 1) Wiederholung des Schweißtestes, 2) Klinische Untersuchungen im Hinblick auf Cystische Fibrose-typische Veränderungen, speziell der Atmungs- und Verdauungsorgane. Erst in Verbindung mit solchen Veränderungen oder einer positiven Familienanamnese sind erhöhte Schweißelektrolyte über 60 mval/L für die Mucoviscidose beweisend. Werte zwischen 50 und 60 mval/L liegen in der sogenannten "grauen Zone" und rechtfertigen nach Ansicht zahlreicher Autoren das gleiche Vorgehen. Ebenfalls sollte aus genetischen Gründen und wegen der therapeutischen Konsequenzen immer bei Geschwistern von Mucoviscidose-Patienten ein Schweißtest durchgeführt werden.

Noch problematischer sind Schweißelektrolytuntersuchungen bei Erwachsenen. Neben dem neuerdings allgemein konstatierten möglichen Anstieg der Werte jenseits der Pubertät findet man häufig große individuelle Schwankungen und wechselnde Werte, deren Ursachen noch unbekannt sind. Beim Erwachsenen sind Natrium- und Chloridkonzentrationen über 100 mval/L keine Seltenheit, ohne daß irgendwelche Beziehungen zu Mucoviscidose

nachweisbar sind. Charlotte Anderson(1960) hatte als erste auf diesem möglichen physiologischen Anstieg der Schweißelektrolytwerte jenseits der Pubertät hingewiesen und davor gewarnt, kritiklos die Werte von Kindern auf Erwachsene zu übertragen.

Bei Durchsicht der Literatur zeigt sich, daß dieser noch ungeklärte physiologische Altersanstieg, der existieren kann aber nicht muß, lange Zeit von vielen Autoren nicht berücksichtigt wurde. Jeder Schweißtest über 60 mval/L, d.h. mit Werten, die beim Kind beweisend für Mucoviscidose sind, wurde auch bei Erwachsenen mit Cystischer Fibrose in Verbindung gebracht, wenn irgendwelche Lungen- oder Verdauungsbeschwerden hinzukamen. Überspitzt geschah das bei Bohn u. Koch, die bei systematischen Schweiß-Untersuchungen an Erwachsenen naturgemäß viele Werte über 60 mval/L fanden, darin die Auswirkung des Cystischen Fibrose-Gens sahen und die Mucoviscidose als überaus häufige, dominant erbliche Krankheit beschrieben. Dies kann nicht verwundern, da jeder irgendwann einmal über Lungen- oder Verdauungsbeschwerden klagt oder in der Verwandtschaft Angehörige mit solchen Beschwerden hat.

Das gleiche gilt für Reihenuntersuchungen an heterozygoten Genträgern der Mucoviscidose, speziell an Eltern von an Cystischer Fibrose erkrankten Kindern.

Man geht heute davon aus, daß die Schweißelektrolyte bei Heterozygoten nicht signifikant erhöht sind, und auch bei den Eltern von an Cystischer Fibrose erkrankten Kindern nicht vermehrt Lungen- oder gastrointestinale Erkrankungen bestehen.

Neben der Berücksichtigung des "Altersfaktors" bei der Betrachtung von Schweißelektrolytwerten muß immer nach der im jeweiligen Fall angewandten Methode des Schweißtests gefragt werden. Zwar ist die Frage müßig, welcher Schweißtest "physiologisch" ist, dennoch bestehen deutliche Unterschiede in den Ergebnissen diverser Schweißtestmethoden je nach Art der Stimulation und des Körperteils. Daneben gibt es bei manchen Methoden zu viele Fehlermöglichkeiten aufgrund des Verdunstens bei der Sammeltechnik und der anschließenden laborchemischen Bestimmung der Elektrolytkonzentration. Strenggenommen dürften nur die Ergebnisse gleicher Schweißtest-Methoden und Altersgruppen miteinander verglichen werden.

Die häufige Mißachtung dieser Forderung erklärt manche Unstimmigkeiten und Widersprüche in der Literatur. Diese Umstände machen eine Standartisierung des Schweißtests notwendig:

a) zum wissenschaftlichen Vergleich,
b) für weitere Verlaufskontrollen bei einem Patienten auch an anderen Instituten.

Hierbei scheint sich trotz der großen Kosten und des arbeitstechnischen Aufwands die Original-Methode von Gibson und Cooke durchzusetzen, wobei auch hier laufende Qualitätskontrollen erforderlich sind.

Zusammenfassend läßt sich zum Schweißtest sagen, daß die Elektrolyterhöhung bei Mucoviscidose bisher ein ungeklärtes Phänomen ist und bisher noch zu wenig über den Einfluß möglicher Faktoren (speziell Alter, endogene Einflüsse, exogene Noxen) auf die Schweißdrüse bekannt ist.

Die Aussagekraft eines Schweißtests ist begrenzt und muß immer mit dem klinischen Bild verglichen werden. Die Diagnosestellung einer Cystischen Fibrose ist für Patienten und Angehörige mit solch großen Konsequenzen verbunden, daß sie nicht allein aufgrund eines Tests erfolgen darf, dessen Substrat bisher unerforscht ist. Bis dahin muß die Bestimmung der Schweißelektrolyte als ein Labortest verstanden werden, der zwar im Kindesalter eine große Hilfe zur Sicherung der Diagnose einer Mucoviscidose ist, beim Erwachsenen aber nur zur Orientierung dienen kann. Andererseits kann sich immer hinter einer Schweißelektrolyterhöhung eine Mucoviscidose verbergen, deren Aufdeckung im Hinblick auf Behandlung und Prognose für den Patienten von größter Bedeutung ist.

Atypische Mucoviscidose

Der Begriff der "Atypischen Mucoviscidose" wurde von Batten (1970) und Csomor (1971) geprägt.

Diese Autoren analysierten an einem großen Cystische Fibrose-Patientengut den Beginn der klinischen Manifestation und den Verlauf der Erkrankung.

Dabei beschrieben sie neben dem "lehrbuchmäßigen" Bild der Cystischen Fibrose, welches entweder beim Neugeborenen als Meconium-Ileus oder beim Säugling und Kleinkind als Gedeihstörung, bedingt durch Maldigestion oder chronisches Bronchialleiden, in Erscheinung tritt und ohne entsprechende Therapie sehr bald letal endet, zwei andere deutlich unterschiedliche Verlaufsformen:

1.) Fälle mit mildem Verlauf,d.h. ohne ausgeprägte irreversible Lungenveränderungen,ohne schwere Infekte und Verdauungsstörungen oder andere schwerwiegende Komplikationen.

2.) Fälle mit später Manifestation,d.h. erst nach einigen Lebensjahren oder Jahrzehnten traten die ersten Cystische Fibrose-typischen Symptome auf.

Gerade diese atypischen Verlaufsformen der Mucoviscidose bereiten wegen der großen klinischen Variabilität diagnostische Schwierigkeiten. Zu oft verbindet der

Praktiker mit dem Begriff der Mucoviscidose das Bild einer infausten Erkrankung im Kindesalter mit schwersten Lungenveränderungen und Verdauungsstörungen. Die Mucoviscidose ist jenseits der Pubertät bisher wenig bekannt und wird zu selten in die differentialdiagnostischen Überlegungen miteinbezogen. Erschwerend kommt hinzu, daß bei den atypischen Verlaufsformen meist Lungenbeschwerden im Vordergrund stehen oder sogar alleine das Krankheitsbild beherrschen. Eine Tatsache, die der oft gebrauchte Name "Cystische Pancreasfibrose" nicht berücksichtigt. Die meisten Patienten mit atypischer Mucoviscidose verstecken sich in der Masse der chronischen Bronchitiker, Emphysematiker und Asthmatiker. Die Ursache der Dominanz der Lungenveränderungen bei der atypischen Mucoviscidose ist noch nicht erforscht. Mögliche genetische Gründe werden weiter unten erörtert.

Der Nachweis der Schweißelektrolyterhöhung, der im Kindesalter die Diagnose sichert, tritt jenseits der Pubertät in der Aussagekraft zurück, da häufig beim gesunden Erwachsenen Schweißelektrolytwerte über 60 mval/L gefunden werden. Andererseits ist der Schweißtest auch bei der atypischen Form der Mucoviscidose ein diagnostischer Eckpfeiler, da bisher davon ausgegangen wird, daß auch bei diesen Verlaufsformen die Elektrolyterhöhung während des ganzen Lebens nachweisbar ist.

Die Diagnose darf jedoch nur im Zusammenhang mit weiteren, für die Cystische Fibrose typischen klinischen Befunden gestellt werden. Anamnestisch interessiert besonders der zeitliche Beginn der Bronchial- oder Verdauungsbeschwerden. In der Familienanamnese ist gezielt nach Gedeihstörungen, Lungenerkrankungen und eventuellen Todesfällen von Geschwistern zu fragen.

Im Vordergrund der klinischen Untersuchung steht die Lunge, wobei neben Inspektion (Faßthorax, Cyanose, Trommelschlegelfinger ?) Perkussion und Auskultation, der Röntgenuntersuchung des Thorax und der Lungenfunktionsprüfung besondere Bedeutung zur Dokumentation des momentanen Krankheitszustandes zukommen. Bei Bronchialinfekten sollte eine mikrobiologische Sputumuntersuchung erfolgen, wobei das Auftreten von Pyocyaneus mucoideus als typisch für Mucoviscidose angesehen wird. Zur Sicherung der Diagnose gehören auch die Fahndung nach Sinusitis und Polyposis der oberen Luftwege, weiterhin die Palpation der Leber und Untersuchung der Leberenzyme im Hinblick auf typische Leber- und Gallenveränderungen. Es empfehlen sich auch Stuhl- oder besser Duodenalsondenuntersuchungen zur Abklärung einer Pancreasenzyminsuffizienz und ein Zuckerbelastungstest zum Ausschluß eines Diabetes mellitus.

Anamnestisch sollte nach einem Darmvorfall oder Zuständen von Darmverlegung gefragt werden. Im Hinblick auf die Fertilität ist bei der Frau die Frage nach früheren Schwangerschaften und beim Mann eventuell ein Spermiogramm ratsam.

Differentialdiagnostisch kommen von Seiten der Lunge neben der Tuberkulose alle Formen der Bronchitis, das Bronchialasthma, Emphysem, Bronchiektasen, Cysten- oder Wabenlungen und seltener der Morbus Kartagener in Betracht.

Die Diagnosestellung der atypischen Formen der Mucoviscidose hat nicht nur akademisches Interesse. Wie bei der Mucoviscidose des Kindes ist auch hier die Prognose primär von frühstmöglicher Diagnose und nachfolgender konsequenter Behandlung,d.h. Verhinderung irreversibler Lungenveränderungen mittels Mucolyse, Drainage, Physiotherapie und Infektprophylaxe,eventuell mit Antibiotikagabe, abhängig.

Nur so ist auf die Dauer ein lebenswertes Leben zu erreichen. Für den Patienten wirft die Konfrontation mit der Krankheit auch enorme psychische Probleme auf.

Ein aufgeklärter Patient wird über die immer noch als sehr ernst geltende Prognose und die nun auf ihn zukommenden aufwendigen Behandlungsmaßnahmen sehr erschrocken sein. Er bedarf daher der menschlichen Führung

und Beratung durch einen einfühlsamen Arzt besonders im Hinblick auf Familienplanung und Beruf.

Die aufwendige medizinische Betreuung muß über viele Jahre erfolgen und erfordert von Patient und Arzt viel Engagement. Hierbei hat sich die enge Zusammenarbeit des Hausarztes mit einer Spezial-Klinik, die sich besonders mit der Cystischen Fibrose befaßt, bewährt. In mindestens jährlichem Abstand sind spezielle Untersuchungen wie Röntgen-Thorax, Lungenfunktionsprüfungen, eventuelle Sputumuntersuchungen und Schweißtests in dieser Klinik als Befund- und Verlaufskontrolle zur Dokumentation ratsam. Diese enge Zusammenarbeit zwischen Hausarzt und Klinik bewährt sich auch, falls eine stationäre Behandlung nötig sein sollte.

Genetik der atypischen Mucoviscidose

Bei der Betrachtung der atypischen Formen der Cystischen Fibrose fällt besonders die große klinische Variabilität ins Auge. Fast ausschließlich stehen krankhafte Lungenveränderungen im Vordergrund, wobei auch hier die Palette sehr bunt ist. Gerade im Hinblick auf diese Vielfalt der Krankheitsbilder stellt sich eine Frage, die bis heute nicht befriedigend geklärt ist:

Handelt es sich bei diesen atypischen Fällen wirklich um homocygote Genträger der Mucoviscidose, wobei der Erbmodus bekanntlich einfach autosomal rezessiv mit einem pathologischen Gen angesehen wird?

Oder handelt es sich bei den atypischen um mitigierte Formen, sogenannte "formes fruste", also um heterozygote Genträger, welche nur Teilbilder der Mucoviscidose zeigen, im Prinzip ähnlich dem Erbmodus der Thalassämie?

Gegen die letztere Annahme, die vornehmlich von der Gießener Schule von Bohn u. Koch vertreten wird, sprechen die Ergebnisse ausführlicher klinischer Untersuchungen von Batten (1963) und Orzalesi (1963). Diese Autoren fanden bei Eltern von Mucoviscidose - Kindern, also sicher heterozygoten Genträgern, verglichen mit normalen Kontroll-Eltern, keine statistisch

signifikante Erhöhung von Bronchial- und Verdauungskrankheiten, die mit der Mucoviscidose in Verbindung gebracht werden könnten.

Wenn man die Existenz der "Atypischen" nicht generell verneint, d.h. eine genetische Beziehung der oben beschriebenen Krankheitsbilder zur Cystischen Fibrose ablehnt, muß nach anderen Erklärungen gesucht werden.

Ist der einfach autosomal-rezessive Erbmodus der Cystischen Fibrose, bei dem nur homozygote Genträger manifest erkranken, neu zu überdenken? Sind "Atypische" z.B. homozygote Genträger mit geringer Expressivität oder geringer Penetranz des Gens? Sind nicht doch eventuell mehrere Gene oder z.B. multiple Genloci für diese Krankheit verantwortlich?

Diese Heterogenität könnte die große klinische Variabilität am ehesten erklären.

Für die letztere These sprechen neuere Forschungsergebnisse von Danes (1973). Bei der Kultur von Fibroblasten von Mucoviscidose-Patienten konnten mehrere deutlich unterschiedliche Klassen gezüchtet werden.

Da bisher jedoch weder der Basisdefekt der Cystischen Fibrose bekannt ist, noch die Chromosomenforschung das oder die defekten Gene der Mucoviscidose lokalisieren konnte, sind diese Überlegungen reine Spekulationen.

Andererseits findet man bei Durchsicht der Literatur sehr viele Fälle, speziell der Erwachsenen-Mucoviscidose, die vom klinischen Verlauf zur Gruppe der "atypischen Mucoviscidose" zu zählen sind. Diese Formen sind sicher häufiger als bisher angenommen wurde.

Beziehung der Mucoviscidose zu bestimmten Lungenerkrankungen

Die Frage einer genetischen Beziehung der Cystischen Fibrose zu bestimmten Erkrankungen, speziell des Respirations- und Verdauungstraktes, wurde erstmals Ende der 50er Jahre von mehreren Arbeitsgruppen gestellt. (Bohn u. Koch in Deutschland, Peterson u. Wood in USA, Bernard in Frankreich.) Man hatte inzwischen erkannt, daß die Mucoviscidose eine überaus häufige Erbkrankheit mit autosomal-rezessivem Erbgang und somit großer Zahl heterozygoter Genträger - nach heutiger Ansicht ca. 5 % der Bevölkerung - ist.

Es interessierte nun, ob die Cystische Fibrose ursächlich an bestimmten Lungenerkrankungen beteiligt sei, d.h. ob sich hinter der Vielzahl chronischer Bronchialerkrankungen sogenannte "formes frustes" der Muciviscidose verbergen, oder das Cystische Fibrose-Gen zu bestimmten Erkrankungen prädisponieren könnte.

Bei Durchsicht der Literatur zeigt sich, daß bei den Untersuchungen zur Klärung dieses Problems von allen Autoren die für die Cystische Fibrose typische Schweißelektrolyterhöhung als Bindeglied benutzt wurde.

Nachdem sich auch bei vielen Eltern von Mucoviscidose-Kindern - also heterozygoten Genträgern - erhöhte Schweißwerte zeigten, wurde die Elektrolyterhöhung als Ausdruck des Cystische Fibrose-Gens gedeutet.

Man ging von der falschen Prämisse aus, jede Schweißelektrolyterhöhung mit Mucoviscidose gleichzusetzen oder zumindest den Ausdruck des Cystische Fibrose-Gens darin zu sehen.

An großen Patientenkollektiven - speziell mit Erkrankungen des Respirations- und Verdauungstraktes - führte man seinerzeit systematisch Reihen-Schweißuntersuchungen durch. "Pathologisch" erhöhte Schweißelektrolytwerte wurden ursächlich mit Cystischer Fibrose in Zusammenhang gebracht.

Bei der Analyse der Ergebnisse solcher Untersuchungsreihen fällt auf, daß bei prinzipiell gleicher Fragestellung und gleichem Untersuchungsmodus zwei ca. gleichgroße Autorengruppen zu konträren Ergebnissen kommen.

Zwei unterschiedliche Meinungen stehen sich gegenüber:

Die I. Gruppe untersucht Patienten mit diversen Lungenerkrankungen und findet häufiger als bei Gesunden erhöhte Schweißelektrolytwerte. Auch bei heterozygoten Cystische Fibrose-Genträgern finden sich vermehrt "pathologische" Werte, so daß die Schweißelektrolyterhöhung und im Zusammenhang damit die Lungenaffektionen als Ausdruck

des Cystische Fibrose-Gens gedeutet werden.

Die II. Gruppe findet weder bei Lungenkranken noch bei Cystische Fibrose-Heterozygoten statistisch signifikant erhöhte Schweißelektrolytwerte und lehnt eine Verbindung der Mucoviscidose zu anderen Lungenerkrankungen ab.

Eine Erklärung für diese widersprüchlichen Ergebnisse bei prinzipiell gleichem Untersuchungsgang ist schwer zu finden. Das Patientengut unterscheidet sich kaum in puncto Alter, Geschlecht, Erkrankungen. (Siehe Tabelle 2 und 3)

Es fällt auf, daß die Autoren, die erhöhte Schweißelektrolytwerte bei heterozygoten Cystische Fibrose-Genträgern und Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen konstatieren, fast ausnahmslos hitzeinduzierten oder nach intradermaler Injektion bestimmter Pharmaka gewonnenen Schweiß untersuchten. Die anderen Autoren benutzten fast immer Schweiß nach Pilocarpin-Iontophorese.

Die Problematik des Vergleichens von Schweißelektrolytbefunden, die nach unterschiedlichen Schweißtestmethoden erhoben wurden, ist bereits bei der kritischen Beurteilung des Schweißtestes angeschnitten worden.

Die Kritiker der Hypothese einer pathogenetischen Rolle des Mucoviscidose-Gens, hinsichtlich bestimmter Erkrankungsbilder, gingen jedoch noch einen anderen Weg. Während Bohn u. Koch, Wood, Peterson, Boucher et al. vom Befund der erhöhten Schweißelektrolyte bei gleichzeitig vorhandenen mucoviscidoseähnlichen Symptomen auf die genetische Belastung durch die Cystische Fibrose schlossen, untersuchten einige Autoren sicher heterozygote Cystische Fibrose-Genträger, d.h. Eltern kranker Mucoviscidose-Kinder, auf angeblich typische klinische Symptome der Erwachsenen-Mucoviscidose.

Nach Ansicht von Bohn u. Koch et al. hätte der größte Teil dieser Eltern wenigstens Teilbilder einer Mucoviscidose zeigen müssen.

Ausführliche anamnestische und klinische Untersuchungen stammen von Anderson (1962), Orzalesi (1963) und Batten (1963). Diese Autoren untersuchten insgesamt über 250 Eltern von Mucoviscidose-Kindern und verglichen sie mit gleichaltrigen Kontrollpersonen.

Sie kamen zu dem Schluß, daß bei heterozygoten Genträgern keine statistisch signifikante Häufung von Krankheiten besteht, für die das Cystische Fibrose-Gen verantwortlich sein könnte.

Das Hauptaugenmerk bei diesem Problem richtet sich jedoch auf den Schweißtest , somit auf die Prämisse

aller Untersuchungen. Erhöhte Schweißelektrolyte wurden lange Zeit mit Mucoviscidose gleichgesetzt, zumal die ätiologische Erklärung vieler Lungenerkrankungen durch eine häufige Erbkrankheit,wie die Cystische Fibrose,verlockend erschien.

Erst in neuer Zeit wird die Aussagekraft des Schweißtests in Frage gestellt und erhöhte Schweißelektrolytwerte - auch bei der Mucoviscidose - als Phänomen gesehen, dessen Ursache bislang unerforscht ist. "Pathologische" Schweißelektrolytwerte verlangen eine differenzierte Betrachtungsweise.Neben dem Wissen um die diversen technischen Fehlermöglichkeiten des Schweißtests müssen verschiedene Faktoren, speziell Lebensalter und andere Erkrankungen, berücksichtigt werden. Schweißelektrolytwerte über 60 mval/L, die beim Kind beweisend für Mucoviscidose sind, dürfen nicht kritiklos auf Erwachsene übertragen werden.

Neben dem Phänomen der Schweißelektrolyterhöhung bei Mucoviscidose gibt es möglicherweise auch das Phänomen der erhöhten Schweißelektrolytwerte - wenn auch im geringen Maße - bei anderen Erkrankungen, speziell bei Lungenerkrankungen. Beaupin (1964) nennt es das "dyshalhidrotische Syndrom" und vermutet eine Beziehung der Schweißdrüse zum vorderen und mittleren Entoderm und somit zu Erkrankungen der daraus entstandenen Organe.

Somit erscheint es mir nicht möglich, allein über erhöhte Schweißelektrolyte, die bisher ein unerforschtes Phänomen darstellen, eine Beziehung der Mucoviscidose zu anderen Erkrankungen, speziell Lungenerkrankungen, herzustellen. Noch weniger ist der Schweißtest als Heterozygotentest auf Mucoviscidose geeignet. Erst ein anderer sicherer Heterozygotentest oder die Möglichkeit, das pathologische Mucoviscidose-Gen nachzuweisen, werden das Problem der "formes frustes" und der möglichen Beziehung der Cystischen Fibrose zu anderen Krankheiten klären können.

Zusammenfassung der Diskussion

Atypische Formen der Mucoviscidose verbergen sich meist hinter bestimmten chronischen Lungenerkrankungen wie chronische Bronchitis, Asthma, Emphysem. Sie bereiten besondere diagnostische Schwierigkeiten wegen der großen klinischen Variabilität und der Tatsache, daß die Mucoviscidose meist nur dem Pädiater ausreichend bekannt ist.

Die richtige frühzeitige Diagnosestellung ist jedoch für den Patienten von größter Bedeutung, da durch die heutigen gezielten Behandlungsmaßnahmen Verlauf und Prognose entschieden günstiger geworden sind. Diese Tatsache rechtfertigt die gezielte Untersuchung incl. Reihenschweißuntersuchungen von Patienten mit Krankheitsbildern, hinter denen sich erfahrungsgemäß die atypischen Formen der Mucoviscidose verstecken. Bei der Diagnosestellung kommt dem Schweißtest eine große Bedeutung zu. Er darf jedoch nicht überbewertet werden und muß immer im Zusammenhang mit anderen klinischen Aspekten gesehen werden. Man muß wissen, daß der Schweißtest nur ein Labortest ist, bisher ohne faßbares anatomisches Substrat. Die Schweißelektrolyterhöhung bei der Mucoviscidose ist ein Phänomen. Nur beim Kind sind Werte von über 60 mval/L so gut wie beweisend für eine Cystische Fibrose. Neben dem Alter des Patienten und

bestimmten Erkrankungen bestehen sicherlich noch eine Reihe bisher unbekannter Faktoren, die die Schweißelektrolyte beeinflussen können.

Allein über Schweißelektrolytuntersuchungen ist es z.Zt. nicht möglich, eine Beziehung der Mucoviscidose zu bestimmten Erkrankungen zu beweisen.

Es gibt bisher keine Erklärung für die Tatsache, daß bei chronischen Bronchialerkrankungen statistisch gehäuft erhöhte Schweißelektrolyte gefunden werden. Andererseits besteht kein plausibler Grund für die Annahme, bei einer bestimmten Zahl chronischer Bronchitiker - allein bedingt durch die Tatsache heterozygoter Cystischer Fibrose-Genträger zu sein -, es läge das Teilbild einer Mucoviscidose vor. Bei der Frage nach der Ursache der klinischen Variabilität der Mucoviscidose - speziell bei den atypischen Verlaufsformen, bei denen meist Lungenveränderungen das Bild beherrschen - steht die Genetik im Vordergrund des Interesses.

Man kann wohl davon ausgehen, daß Heterozygote gesunde Übertrager sind, die keine Teilbilder der Mucoviscidose zeigen. (Klinische Untersuchungen an Eltern von Mucoviscidose-Kindern beweisen dieses.)

"Atypische Verlaufsformen" wären somit homozygote Genträger mit geringer Expressivität des pathologischen Gens.

Demzufolge wird auch Heterozygotie diskutiert (d.h. unterschiedliche Gene oder Genort). Dieser Modus könnte noch am besten die große klinische Variabilität der Muskeldystrophie in puncto Organbeteiligung, Manifestationsalter und Verlauf erklären.

Die Klärung dieser Frage wird jedoch erst durch die Entdeckung eines sicheren Heterozygotentests oder durch die Chromosomenforschung im Hinblick auf Identifizierung und Lokalisation des oder der pathologischen Gene möglich sein, zumal die Lage der Basisdefekt bei der Muskeldystrophie nicht bekannt ist.

Zusammenfassung

Im I. Teil wird das Krankheitsbild der Mucoviscidose des Kindes und des Erwachsenen beschrieben.

Bei der Diagnose der Mucoviscidose wird auf moderne Screeningverfahren und auf die verschiedenen Nachweismethoden der für die Mucoviscidose typischen Schweißelektrolyterhöhung eingegangen.

Es wird der heutige Stand der Forschung - speziell auf biochemischem Sektor - im Hinblick auf die immer noch ungeklärte Ätiologie der Mucoviscidose dargelegt. Der in neuer Zeit entstandene Begriff der "atypischen Formen der Mucoviscidose" wird erklärt, klinische Verläufe geschildert und diagnostische Probleme aufgezeigt.

Im II. Teil folgen eigene Untersuchungen an 210 Patienten einer Lungenklinik. Mit Hilfe einer chloridsensiblen Elektrode (Typ Orion Cystic Fibrosis-Analyzer) wurden systematisch Schweißelektrolytbestimmungen durchgeführt mit dem Ziel:

1) sogenannte "atypische Verlaufsformen der Mucoviscidose" zu diagnostizieren. Fallbeispiele hierzu werden erörtert.

2) die Frage einer möglichen genetischen Beziehung der Mucoviscidose zu bestimmten chronischen Lungenerkrankungen zu beantworten.

Der Vererbungsmodus der Mucoviscidose, speziell der "atypischen Formen", im Hinblick auf mögliche Heterogenität oder unterschiedliche Expressivität bzw. Penetranz des pathologischen Gens wird diskutiert.

Literaturverzeichnis

Addington, W.W., Cugell, D.W., Zelkowitz, P.S. O'Flynn, M.E. — Cystic fibrosis of the pancreas. A comparison of the pulmonary manifestations in children and young adults. Chest 59, 306-311 (1971)

Altland, K., Schmidt, S.R., Knoche, W. — Demonstration of a factor in the serum of homozygotes and heterozygotes for cystic fibrosis by a non-biological technique. Humangenetik 28, 207-216 (1975)

Amendt, P., Jutzi, E. — Schweißtest nach Pilocarpiniontophorese. Schweiß-, Speichel- und Tränenchlorid-Normalwerte für das Kindesalter. Kinderärztl.Prax.39,184-192 (1971)

Andersen, Dorothy H. — Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to the celiac disease. Am.J.Dis.Child.56, 344-399 (1938)

Anderson, Charlotte M., Freeman, M. — Sweat test results in normal persons of different ages compared with families with fibrocystic disease of the prancreas. Arch.Dis.Child 35, 581-587 (1960)

Anderson, C.M., Freeman, M., Allan, J., Hubbard, L. — Observations on sweat sodium levels in relation to chronic respiratory disease in adults and the incidence of respiratory and other disease in parents and siblings of patients with fibrocystic disease of the pancreas. Med.J.Aust. 1, 965-969 (1962)

Anderson, E.L., Green,L.E. — Cystic fibrosis in adults
J.S.C. Med.Assoc. 68,275-278 (1972

Bachmann, K.D. — Diagnostik der Mucoviscidose
in: Mucoviscidose, 2. deutsches Symposium Erlangen 1968,
Hrsg. Windorfer,A., Stephan,U.
Verl.Thieme Stuttgart, 39-49 (1968)

Bachmann, K.D. — Klinik, Diagnostik und Therapie der zystischen Fibrose (Mukoviscidose)
Med.Welt 25, 249-252 (1974)

Barker, R., Levison,H. — Effects of ultrasonically nebulized distilled water on airway dynamics in children with cystic fibrosis and asthma
J.Pediatr. 80, 396 - 400 (1972)

Batten,J., Muir,D.
Simon,G., Carter,C. — The prevalence of respiratory disease in heterozygotes for the gene for fibrocystic disease of the pancreas
Lancet I: 1348 - 1350 (1963)

Batten, J., Carter, F. — Cystic fibrosis in adolescents and adults
Respiration 27, Suppl.:163-168(197

Baumann, Th. — Die Mucoviscidose als rezessives und irregulär dominantes Erbleiden
Verlag Benno Schwabe,Basel (1958)

Beaupain, R. — Über Schweißelektrolytbestimmung beim Erwachsenen zur Aufdeckung des "dyshalhidrotischen Syndroms"
Med. Dissertation Köln (1964)

Bedrossian, C.W.,Greenberg,S.D., Singer,D.B.,Hansen,J.J. — The lung in cystic fibrosis
Hum.Pathol. 7, 195-204 (1976)

Bender, S.W., Beck, W. Meyer-Sydow, J. — Die Lungenfunktion bei Mucoviscidose
in: Mucoviscidose 2. deutsches Symposium Erlangen 1968
Hrsg. Windorfer, A., Stephan, U.
Thieme, Stuttgart (1968)

Bender, S.W., Conrad, H.C. Biener, G. — Screening auf Mucoviscidose
Mschr. Kinderheilk. 119,632-637 (1971)

Bernard, E., Israel, L., Debris, M. — Bronchites chroniques et mucoviscidose. Le test de la sueur
Presse Med. 68, 1691-1692 (1960)

Bernard,E., Israel,L. — Réévaluation critique du test de la sueur dans le dépistage des mucoviscidoses incomplètes chez les adultes atteints de bronchite chronique
J.Franc,Med.Chir.Thor.21,667-674 (1967)

Berry, H.K., Kellog, F.W. Hunt, M.M. et. al
Dietary supplement and nutrition in children with cystic fibrosis Am.J.Dis. Child 129, 165-171 (197

Boat,T.F., di Sant'Agnese,P.A. Warwick,W.J., Handwerger, S.A.
Pneumothorax in cystic fibrosis J.A.M.A. 209, 1498-1504 (1969)

Böhme, B.
Derzeitige Auffassungen über die Pathogenese der Mukoviszidose Z.Ärztl.Fortbild. 68, 209-211 (1974)

Bohn,H., Koch, E., Koch,F., Rick,W., Rau,R.
Die Erwachsenen-Mucoviscidosis als überaus häufige dominant erbliche Krankheit Medizinische 24, 1139-1149 (1959)

Bohn,H., Koch,E., Rick,W., v. Kügelgen,B.,Grützner,A., Gumbel,W., Jesch,W.
Über die Erwachsenen-Mucoviscidosi Dtsch.Med.Wochenschr. 86, 1384-139 (1961)

Boucher,H., Souquet,R., Roumagoux, J.
Le test de la Sueur de di Sant' Agnese en pneumologie Presse.Méd. 69, 57-60 (1961)

Bowman, B.H., Lockhart,L.H., Mc Combs, M.L.
Oyster ciliary inhibition by cystic fibrosis factor Science 164, 325-326 (1969)

Bowman, B.H.
Genetic counseling in cystic fibrosis Am.Fam.Physician 8, 113-118(1973)

Bowman, B.H.
Current biochemical approaches in cystic fibrosis research Life Science 19, 1289-1296 (1976)

Bozkowa,K., Gutkowski, P., Haluszka, J., Zebrak,J.
Die Beurteilung der Lungenfunktion bei mukoviszidosekranken Kindern
Z.Erkr.Atmungsorgane 139, 105-108 (1974)

Brimblecombe,F.S.W., Chamberlain, J.
Screening for cystic fibrosis
Lancet II, 1428-1431 (1973)

Brown, J.
Cystic fibrosis
Med.J. Aust. 1, 67-70 (1972)

Brunecky, Z.
The incidence and genetics of cystic fibrosis
J.Med.Genet. 9, 33-37 (1972)

Brusilow, S.W.
Cystic fibrosis in adults
Ann.Rev.Med. 21, 99-104 (1970)

Buffatti, G., Mastella, G., Garofalo, E.
Falsche pathologische Befunde des Schweißtests
Mschr.Kinderheilk, 116, 408 (1968)

Busch, R.
Zur Erfassung der Mukoviszidose beim Neugeborenen
Kinderärztl. Prax. 39, 268-271 (1971)

Cage. G.W., Dobson,R.L., Waller, R.
Sweat gland function in cystic fibrosis
J. Clin. Invest.. 45, 1373-1378 (1966)

Carter, C.O. — Genetical aspects of cystic fibrosis of the pancreas Mod.Probl.Ped. 10, 372-380 (1967)

Chebat, J., Hoffstetter,G., Israel-Asselain, R. — Un cas de mucoviscidose de l'adulte a révélation tardive J.Franc.Méd.Chir.Thor. 24, 771-781 (1970)

Cherian,A.G., Hill, J.G. — Experience with use of a chloride-sensitive skin electrode in detection of cystic fibrosis Clin.Chem. 17, 652 (1971)

Clarke, J.T., Elian,E., Shwachman,H. — Components of sweat Amer.J.Dis.Child 101, 490-500(1961)

Coates, E.O., Brinkman,G.L. — Sweat chloride in patients with chronic bronchial disease and its relation to mucoviscidosis Am.Rev.Respir. Dis. 87, 673-683 (1963)

Coates, E.O. — Characteristics of cystic fibrosis in adults Dis.Chest. 49, 195-206 (1966)

Coltman, C.A., Atwell, R.J. — The elctrolyte composition of normal adult sweat Am.Rev.Respir.Dis. 93, 62-69 (1966)

Committee for cystic fibrosis — Report of the committee for a study for evaluation of testing for cystic fibrosis J.Pediatr. 88, 711-750 (1976)

Connealy, P.M., Merritt, A.D., Pao-Lu Yu
Cystic fibrosis: Population genetics
Texas Rep. Biol.Med. 31, 639-650 (1973)

Conover, J.H.
Serum-hexosaminidase levels in cystic fibrosis
Lancet I, 1122 (1973)

Conrad, H., Bender, S.W., Hövels, O.
Vereinfachte Diagnostik der Mukoviszidose mit einer Natrium-sensiblen Elektrode
Diagnostik 5, 169-171 (1972)

Csomor, H.
Die atypischen Formen der zystischen Pankreasfibrose
Pädiat. Prax. 10, 33-41 (1971)

Danes, B.S., Bearn, A.G.
A genetic cell marker in cystic fibrosis of the pancreas
Lancet I, 1061-1063 (1968)

Danes, B.S., Foley,K.M., Dillon,S.D.,Bearn, A.G.
Genetic study of cystic fibrosis of the pancreas using white blood cell cultures
Nature 222, 685-687 (1969)

Danes, B.S.
Association of cystic fibrosis-factor to metachromasia of the cultured cystic fibrosis fibroblast
Lancet II, 765-767 (1973)

Danes, B.S.
Cystic fibrosis heterozygote detection: A study on a normal population
Clin.Genet. 7, 128-133 (1975)

Danks, D.M., Allan,J., Anderson,C.M.
A genetic study of fibrocystic disease of the pancreas
Ann.Hum.Genet. 28, 323-340 (1965)

Darling, R.C., di Sant'Agnese,P.A. Perera, G.A. Andersen, D.H.
Electrolyte abnormalities of the sweat in fibrocystic disease of the pancreas
Am.J.Med. Sci. 225, 67-70 (1953)

Denning,C.R., Sommers, S.C. Quigley, H.J.
Infertility in male patients with cystic fibrosis
Pediatrics 41, 7-17 (1968)

Dietzsch,H.J., Berger,G., Gottschalk,B., Händel,D., Heyne,K., Wunderlich,P.
Die Bedeutung der Bronchologie für die Langzeitbehandlung von Kindern mit Mukoviszidose
Z. Erkr. Atmungsorgane 134 445-449 (1971)

Emrich, H.M., Stoll,E., Friolet,B., Colombo,J.P. Richterich,R,, Rossi, E.
Sweat composition in relation to rate of sweating in patients with cystic fibrosis of the pancreas
Pediat.Res. 2, 464-478 (1968)

Emrich,H.M., Stoll,E., Rossi,E.
Aldosteronwirkung auf die Natriumchlorid- und Kaliumausscheidung im Schweiß von Pankreasfibrose-Patienten und Gesunden
Klin.Wschr. 48, 966-972 (1970)

Exss, R., Mende, S.
Hepatische Manifestation der zystischen Fibrose
Dtsch.Med.Wschr. 97, 425-428 (1972)

Fanconi, G., Uehlinger,E. Knauer,C.
Das Coeliakiesyndrom bei angeborener zystischer Pankreasfibromatose und Bronchiektasien
Wien Med.Wschr. 86,753-756 (1936)

Fanconi, A.
Elektrolytkonzentrationen im Schweiße von Kindern mit cystischer Pancreasfibrose, Addisonscher Krankheit und hypophysärem Kleinwuchs
Schweiz.Med. Wschr.91,578-581(1961)

Farber, S.
Pancreatic function and disease in early life
Arch.Path. 37, 238 (1944)

Flaschenträger,B., Schaaf,F.
Die Haut und ihre Ausscheidungen in: Physiologische Chemie Bd.2 T.2b
Hrsg.Flaschenträger,B.,Lehnartz,E.
Verl.Springer Berlin S.302 (1957)

Fontaine, G. Farriaux,J.P.
Les risques d'erreur dans la détermination du chlore sudoral par l'appareil d'iontophorése Orion
Nouv.Presse Med. 2, 380 (1973)

Forstner,G., Crozier,D.N., Sturgess,J.M.
Cystic fibrosis: present status and future prospects in detection of patients and carriers
Can.Med.Assoc.J. 113, 550-556(1975)

Friedlander,S.,Gasber,R., Lieb, L.M.
Cystic fibrosis of the pancreas. Diagnosis by sodium electrode sweat tests
Calif.Med. 110, 367-370 (1969)

Fritz, M.E., Caplan,D.B., Leever,D., Levitt,J.
Composition of parotid saliva on different days in patients with cystic fibrosis
Amer.J.Dis.,Child. 123,116-117 (1972)

Fuhrmann, W.
Zur Genetik der Mucoviscidose
Zeitschr.f. Allgemeinmed. 48 1067-1070 (1972)

Furman, K.I.
Letter to the editor:sweat sodium levels
Lancet I, 538-539 (1962)

Gallet, J.P., Lestradet, H.
Physiopathologie et diagnostic biologique de la mucoviscidose
Rev.Prat. 17, 3457-3468 (1967)

Gebala,A., Zytkiewicz, A.
Sweat electrolytes in mature and premature neonates after normal and pathological gestations and births
Bull.Pol.Med. Sci.Hist. 11, 4-10 (1968)

Geisler,M., Bender,S.W., Mohrmann,Ch., Svejcar,J. Degenhardt,K.-H., Hoevels, O.
Heterozygote testing in cystic fibrosis
Z.Kinderheilk, 112, 133-141(1972)

George,L., Norman, A.P.
Life tables for cystic fibrosis
Arch.Dis.Child. 46, 139-143 (1971)

Géry, G. — Étude génétique de la mucoviscidose
J.Génet.Hum. 19, 275-298 (1971)

Gharib,R., Allen,R.P. Joos,H.A., Bravo,L.R. — Paranasal sinuses cystic fibrosis
Am.J.Dis.Child. 108, 499-502 (1964)

Gharib,R., Joos,H.A., Bravo-Hilty,L. — Sweat chloride concentration
Am.J.Dis.Child. 109, 66 - 68 (1965)

Gibson,L.E., Cooke,R.E. — A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibro of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis
Pediatrics 23, 545-549 (1959)

Gibson,L.E., di Sant'Agnese,P.A. — Studies of salt excretion in sweat
J.Pediatr.62, 855-867 (1963)

Gibson, L.E. — The effect of adrenergic stimulation upon sweating in normal children and cystic fibrosis patients
Pediatrics 42, 458-464 (1968)

Gibson, L.E. — Letters to the editor: Reliability of sweat tests in diagnosis of cystic fibrosis
J.Pediatr.81, 193-195 (1972)

Gibson, L.E. — The decline of the sweat test. Comments on pitfalls and reliability
Clin.Pediatr.12, 450-453 (1973)

Gilly, R. — La mucoviscidose. Données pathogéniques actuelles. Ann.Pediat. 65, 501 (1964)

Gilly,R., Hermier,M.,Robert,J., Challamel,M.J., Géry,G. — Étude génétique de la mucoviscidose. Arch.Franc.Ped. 28, 49-63 (1971)

Glanzmann, E. — Dysporia entero-broncho-pancreatica congenita familiaris (cystische Pancreasfibrose). Ann.Pediat.166, 289-313 (1946)

Goldbloom,R.B., Sekelj,P. — Cystic fibrosis of the pancreas. Diagnosis by application of a sodium electrode to the skin. New Engl.J.Med. 269, 1349 - 1352 (1963)

Goldring, R.M. — Pulmonary hypertension and cor pulmonale in cystic fibrosis of the pancreas. J.Pediatr.65, 501 (1964)

Gorvoy,J.D., Acs,H., Stein, M.L. — The hazard of induction of sweating in cystic fibrosis of the pancreas. Pediatrics 25, 977-982 (1960)

Gottschalk,B. — Die Behandlung der Mukoviszidose mit Aerosolen. Dtsch.Gesundheitswesen 27, 1121 - 1124 (1972)

Gottschalk,B. Notwendigkeit und Möglichkeiten von Massenscreening bei der Mukoviszidose
Kinderärztl.Prax.41, 373-382 (1973)

Gottschalk, B. Nachtschweißsammlung zur Vereinfachung der Mukoviszidose-Diagnostik
Pädiatrie u.Pädologie 9, 48-54 (1974)

Gracey,M. Anderson, C.M. Cystic fibrosis of the pancreas in adolescence and adulthood
Aust.Ann.Med. 18, 91-101 (1969)

Grand,R.J., Talamo, R.C., di Sant'Agnese,P.A. Schwartz, R.H. Pregnancy in cystic fibrosis of the pancreas
J.Amer.Med.Ass.195, 993-1000(1966)

Grand,R.J., di Sant'Agnese,P.A., Talamo, R.C., Pallavicini, J.C. The effects of exogenous aldosterone on sweat electrolytes. II.Patients with cystic fibrosis
J.Pediatr.70, 357-368 (1967)

Grandchamp,A., Hany,A., Mérier,L., Press,P. Étude de la function sudorale dans deux cas de mucoviscidose de l'adulte
Schweiz. Med. Wschr. 98
1388 - 1392 (1968)

Grüttner, R. Differentialdiagnose der Mucoviscidose zur Zöliakie.
in: Mucoviscidose,2.deutsches Symposium Erlangen 1968
Hrsg. Windorfer,A., Stephan,U.
Verlag Thieme Stuttgart,
78 - 82 (1968)

Gürson,C.T., Sertel, H., Gürkan,M., [illegible]
Newborn screening for cystic fibrosis with the chloride electrode and neutron activation analysis
Helv.paedit.Acta 28, 165-174 (1973)

Gutheil, H.
Die Herzbelastung bei der Mucoviscidose.in:
Mucoviscidose 2. deutsches Symposium Erlangen 1968
Hrsg. Windorfer,A., Stephan,U.,Verl. Thieme Stuttgart(1968),74-77

Hager-Malecka,B., Szczepanski,Z., Lenik,J.
Über den Wert der Proteinbestimmung im Mekonium für die Frühdiagnose der Mucoviscidose
Kinderärztl.Prax.44, 214-217 (1976)

de Haller,R., Siegenthaler,P., Hampai,A., Spahr,A. Vulliet,V., Favre,R.
Etude critique du test de la transpiration pour le dépistage des hétérozygotes de la mucoviscidose
Schweiz.Med.Wschr. 92, 1493-1496 (1962)

Hansen,L., Buechele,M. Koroshec,J., Warwick,W.J.
Sweat chloride analysis by chloride ion-specific electrode method using heat stimulation
Amer.J.Clin.Path. 49, 834-841 (1968)

Hardy, J.D., Davison,S.H.H., Higgins,M.U.,Polycarpou,P.N.
Sweat test in the newborn period
Arch.Dis.Child. 48, 316-318 (1973)

Hellsing, K., Kollberg,H.
Analysis of albumin in meconium for early detection of cystic fibrosis
Scand.J.Clin.Lab. invest. 33, 333-340 (1974)

Gürson,C.T., Sertel, H., Gürkan,M., Pala, .
Newborn screening for cystic fibrosis with the chloride electrode and neutron activation analysis
Helv.paedit.Acta 28, 165-174 (1973)

Gutheil, H.
Die Herzbelastung bei der Mucoviscidose.in:
Mucoviscidose 2. deutsches Symposium Erlangen 1968
Hrsg. Windorfer,A., Stephan,U.,Verl. Thieme Stuttgart(1968),74-77

Hager-Malecka,B., Szczepanski,Z., Lenik,J.
Über den Wert der Proteinbestimmung im Mekonium für die Frühdiagnose der Mucoviscidose
Kinderärztl.Prax.44, 214-217 (1976)

de Haller,R., Siegenthaler,P., Hampai,A., Spahr,A. Vulliet,V., Favre,R.
Etude critique du test de la transpiration pour le dépistage des hétérozygotes de la mucoviscidose
Schweiz.Med.Wschr. 92, 1493-1496 (1962)

Hansen,L., Buechele,M. Koroshec,J., Warwick,W.J.
Sweat chloride analysis by chloride ion-specific electrode method using heat stimulation
Amer.J.Clin.Path. 49, 834-841 (1968)

Hardy, J.D., Davison,S.H.H., Higgins,M.U.,Polycarpou,P.N.
Sweat test in the newborn period
Arch.Dis.Child. 48, 316-318 (1973)

Hellsing, K., Kollberg,H.
Analysis of albumin in meconium for early detection of cystic fibrosis
Scand.J.Clin.Lab. invest. 33, 333-340 (1974)

Hennequet,A., Jehanne,M. Delamarche, P.
Les aspects radiologiques du poumon au cours de la mucoviscidose
Ann.Pédiat. 49, 13-20 (1973)

Hennig,K., Woller,P., Gottschalk,B.
Lungenperfusions- und Ventilationsuntersuchungen bei Kindern mit Mucoviscidose
Z.Erkr.Atmungsorgane 137, 187-200 (1972)

Heusden,A., Dodinval, P. Lhoste,C., Pierquin,L.
Le test de la sueur dans la mucoviscidose, la bronchite chronique et le diabète de l'adulte
Path.Biol. 16, 705-714 (1968)

Heusden,A., Lhoste,C.
La signification du test de la sueur chez l'adulte
Acta Paed.Belgica 24, 529-538 (197

Hinkel,G.K., Korth, G.
Altersabhängigkeit und diagnostische Aussagekraft der Schweißelektrolyte
Dtsch.Gesundh.Wes. 22, 405-409 (1967)

Hodson,M.E., Mearns,M.B., Batten, J.C.
Meconium ileus equivalent in adult with cystic fibrosis of pancreas: a report of six cases
Br.Med.J. 2, 790 - 791 (1976)

Högger, G.P.
Die Verbesserung der Überlebensrate von Mucoviscidosepatienten in den Jahren 1962 - 1971
Helv.Pediat. Acta 30, 151 - 158 (1975)

Hsia,D.Y., Driscoll,S.G. Greenberg,D., Lee,T.C. Lanoff, G.
Abnormal sweat electrolytes in patients with allergies
Am. J. Dis.Child. 96, 685-689 (1958)

Huang, N.N., Macri,C.N. Girone,J., Sproul,A.
Survival of patients with cystic fibrosis
Am.J.Dis.Child. 120,289-295 (1970)

Huhnstock,K., Schwarz,G.
Schweißelektrolytwerte bei Erwachsenen und ihre Beziehung zur Mucoviscidosis
Klin.Wschr. 39, 1198 - 1200 (1961)

Iacocca, V.F., Sibinga, M.S., Barbero, G.J.
Respiratory tract bacteriology in cystic fibrosis
Am.J.Dis.Child. 106, 315-324 (1963)

Ibbott, F.A.
Chloride in sweat.
Standart Methods in Clinical Chemestry 5, 100-111 (1965)

Instruction manual
Skin chloride measuring system
Orion research incorporated, Cambridge USA, Model 417 (1977)

Johansen, P.G., Anderson,C.M., Hadorn, B.
Cystic fibrosis of the pancreas, a generalised disturbance of water and electrolyte movement in exocrine tissues.
Lancet, I, 455 - 460 (1968)

Johnson, G.F., Thompson, M.F. Fetteroff,S., Fasano,A.N.
Neutron achivation analysis technique for nail sodium concentration in cystic fibrosis patients
Pediatrics 47, 88 - 93 (1971)

Jones, D.J., Steige, H., Logan, G.B.
Variations of sweat sodium values in children and adults with cystic fibrosis and other diseases
Mayo Clin.Proc. 45, 768-773 (1970)

Jones, J.S.
Adult cystic fibrosis
Brit.J.Dis.Chest.64, 25-36 (1970)

Kaiser,D., Drack,E.
Schweißsekretion beim Neugeborenen. Untersuchungen an der pilocarpin-stimulierten Einzeldrüse
Helv.Paediat.Acta 26,551-560(1971)

Kaiser, D.
Elektrolyttransport an Schweiß-drüsen bei Mukoviszidose-Patienten
Med.Welt 25, 243-245 (1974)

Kalbermatten, J.P.
La mucoviscidose. Quelques aspects particuliers de la maladie chez l'adulte
Poumon Coeur. 24, 459-481 (1968)

Kaplan, E., Shwachman,H., Perlmutter,A.D. Rule,K., Khaw, K.-T. Holsclaw, D.S.
Reproductive failure in males with cystic fibrosis
New.Engl.J.Med. 279, 65 - 69, (1968)

Karlish,A.J., Tarnoky,A.L.
Mucoviscidosis as a factor in chronic lung disease in adults
Lancet II, 514 - 515 (1960)

Kassner, B.
Über die Elektrolytkonzentration des Schweißes bei Kindern mit Lungen Tbc
Med.Dissertation Münster(1963)

Knudson,A.G., Wayne,L.
Gallet, W.Y..
On the selective advantage of cystic fibrosis heterozygotes
Am.J.Hum.Genet.19, 388 (1967)

Koch,F.
Die erbliche Erwachsenen-Mucoviscidosis und ihre Beziehung zur Ulkuskrankheit
Dtsch.Med.Wschr. 84, 1773-1784 (1959)

Koch,E., Bohn,H.,
Rick,W., Hartung, W.
Die erbliche Mucoviscidosis des Erwachsenen als unerwartet häufige Ursache chronischer Bronchialleiden und ihrer Folgen
Internist 1, 35 - 44 (1960)

Koch, E., Lehmann,W.,
Rick,W., Gumbel,W.
Mucoviscidosis-Symptome beim Diabetes mellitus
Dtsch.Med.Wschr. 86, 1433-1438 (1961 - I)

Koch,E., v. Kügelgen,B.
Rick,W., Gumbel,W.,
Tolckmitt,W.,
Koch, F., Lehmann,W.
Genetische Beziehungen zwischen der schweren Mucoviscidosis im Kindesalter und der leichteren Verlaufsform bei Erwachsenen
Klin.Wschr. 39, 843-853 (1961 - II)

Koch,E., Luft, J.
Untersuchungen zur Frage des vermuteten Heterozygotenvorteils bei Mucoviscidose. in:
Mucoviscidosis, Symposium Gießen 1962; Hrsg.: Koch,E., Bohn.H., Koch, F.
Verlag Schattauer,Stuttgart, 177-178 (1964)

Koch,E.
Über die Erwachsenen-Mucoviscidose in: Mucoviscidose, 2.deutsches Symposium. Erlangen 1968
Hrsg. Windorfer, A., Stephan, U.
Verlag Thieme, Stuttgart, 50-54 (1968)

Koch, F., Tolckmitt,W.
Zellmer,R., Koch,E.
Heimberg, A.
Schweißgewinnung mittels Iontophorese bei der Diagnostik der erblichen Mucoviscidosis des Kindes
Klin.Wschr. 39, 97-99 (1961)

Költzsch,V., Müller,H.
Koziar, H.
Erfahrungen zur Standardisierung der Schweißuntersuchung
Paediatr.Grenzgeb. 12, 229-235 (1973)

Kopito,L., Mahmoodian,A.
Townley,R.W., Khaw,K.T.
Shwachman, H.
Studies in cystic fibrosis. Analysis of nail clippings for sodium and potassium
New.Engl.J.Med. 272, 504-509 (1965)

Kopito,L. Shwachman, H.
Studies of cystic fibrosis: Determination of sweat electrolytes in situ with direct reading electrodes
Pediatrics 43, 794 - 798 (1969)

Korth,G.
Untersuchungen der Schweißelektrolyte im Kindesalter mit besonderer Beachtung des Diabetes mellitus
Med.Diss.:Dresden (1966)

Kraemer,R., Stoll,E.,
Moser,H., Rossi,E.
Morbidität und Mortalität bei der zystischen Fibrose
Schweiz.Med. Wschr.107, 271-275 (1977)

Kulczycki,L.L., Shwachman,H.
Studies in cystic fibrosis of the pancreas. Occurrence of rectal prolapse
New.Engl.J.Med. 259, 409-412 (1958)

Lamarre,A.,Reilly,B.J., Bryan,A.C., Levison,H.
Early detection of pulmonary function abnormalities in cystic fibrosis
Pediatrics 50, 291-298 (1972)

Landau,L.I., Phelan,P.D.
The spectrum of cystic fibrosis. A study of pulmonary mechanics in 46 patients
Am.Rev.Respir.Dis. 108, 593-602 (1973)

Landsteiner, K.
Darmverschluß durch eingedicktes Meconium: Pancreatitis
Zentralbl.Allg.Pathol.16: 903 (1905)

Laszlo, A., Gyurkovits , K.
Familienuntersuchungen bei Mukoviszidose mit besonderer Berücksichtigung der Klärung des Heterozygoten-Genträger-Zustandes und des Erbganges
Kinderärztl.Prax. 46: 121-128 (1978)

Lawson, D.
Cystic fibrosis. Assessing the effects of treatment
Arch.Dis.Child. 47: 1-4 (1972)

Lobeck,C.C., Huebner,D.
Effect of age, sex, and cystic fibrosis on the sodium and potassium content of human sweat
Pediatrics 30: 172-179 (1962)

Lobeck,C.C., Mc.Sherry,N.R.
Response of sweat electrolyte concentrations to 9 alpha-fluorohydrocortisone in patients with cystic fibrosis and their families
J.Pediatr.62:393-398 (1963)

Lykkegaard, E.
Jacobsen,L.
Classes of skin fibroblast metachromasia in cystic fibrosis correlated with lung clinical parameters
Dan.Med.Bull 22: 169-180 (1975)

Mace,J.W., Schanberger,J.E.
Elevated sweat chlorides in a child with malnutrition
Clin.Pediatr. 10: 285-286 (1971)

Mc Combs,M.L.
Research in cystic fibrosis. A review
Tex.Rep.Biol.Med. 31: 615-629 (197

Mc Kendrick,T.
Sweat sodium levels in normal subjects, in fibrocystic patients and their relatives, and in chroni bronchitic patients
Lancet I: 183-186 (1962)

Mangos,J.A.
A sodium transport inhibitory factor in the saliva of patients with cystic fibrosis of the pancre
Pediatr.Res. 1: 436-442 (1967)

Marks,B.L., Anderson,C.M.
Fibrocystic disease of the pancrea in a man aged 46
Lancet I: 365-367 (1960)

Martinez,J.R.
Recent advances in research on cystic fibrosis
Mo.Med. 73: 173-178 (1976)

Matthews,L.W.,Doershuk,C.F. Spector,S.
Mist tent therapy of the obstructive pulmonary lesion of cystic fibrosis
Pediatrics 39: 176-185 (1967)

Mauer,A.M., West,C.D.
A simple method for collection and analysis of sweat for chloride
Amer.J.Dis.Child. 92: 160 (1956)

Mayr,K., Schindl,R.
Schweißtest bei chronisch-recidivierenden Bronchitiden im Kindesalter
Paediatr.Paedol. 8: 30-39 (1973)

Mearns, M.B.
Treatment and prevention of pulmonary complications of cystic fibrosis in infancy and early childhood
Arch.Dis. Child, 47: 5-11 (1972)

Miguérès,J., Layssol,M. Jover,A., Lévy,P. Azria,G.
Étude du test de la sueur au cours des bronchopneumopathies chroniques de l'adulte
J.Franc.Méd. Chir.Thor. 21: 675-684 (1967)

Mitchell-Heggs,P., Mearns,M. Batten , J.C.
Cystic fibrosis in adolescents and adults
Q.J.Med. 65 (179): 479-504 (1976)

Mücke,D., Gottschalk,B. Michel,A.
Zur Dokumentation des Krankheitsverlaufes bei Kindern mit Mukoviszidose
Dtsch.Ges.Wesen 27: 1983-1986 (1972)

Nadler,H.L., Swae,M.A., Wodnicki,J.M., O'Flynn,M.E.
Cultivated amniotic-fluid cells and fibroblasts derived from families with cystic fibrosis
Lancet II: 84-85 (1969)

Oppenheimer,E.H., Esterly, J.R.
Pathology of cystic fibrosis. Review of the literature and comparison with 146 autopsied cases
Perspect.Pediatr.Pathol. 2: 241 - 278 (1975)

Orzalesi,M.M., Kohner,D., Cook,C.D., Shwachman,H.
Anamnesis, sweat electrolyte and pulmonary function studies in parents of patients with cystic fibrosis of the pancreas
Acta Paediatr.Scand. 52:267-276 (1963)

Otto, H.S.
Antiinfektiöse Therapie bei Mukoviszidose
Med. Welt 25: 252-255 (1974)

Pereira,C., Orson,J.
Effect of exogenous mineralocorticoids on sweat sodium in cystic fibrosis
J.Pediatr.78: 1036-1037 (1971

Peterson, E.M.
Consideration of cystic fibrosis in adults, with a study of sweat electrolyte values
J.Amer.Med.Ass. 171: 1-6 (1959)

Polley,M.J., Bearn,A.G.
Cystic fibrosis: Current concepts
J.Med.Genet. 11: 249-252 (1974)

Prosser,R., Owen,H., Barry,B., Smerkinich,J. Goodwin,H.A., Dathan,J.
Screening for cystic fibrosis by examination of meconium
Arch.Dis.Child. 49: 597-601 (1974)

Reas,H.W.
The effect of N-acetylcysteine on the viscosity of tracheobronchial secretions in cystic fibrosis of the pancreas
J.Pediatr. 62: 31-35 (1963)

Reiderman, M.I.
Some materials on the genetics of mucoviscidosis
Sov.Genet. 7: 1608-1612 (1974)

Reilly,B.J., Featherby, E.A., Weng,T.R., Crozier,D.N., Duic, A., Levison, H.
The correlation of radiological changes with pulmonary function in cystic fibrosis
Radiology 98: 281-285 (1971)

Reinwein, H.
Röntgenologische Veränderungen der Lungen bei zystischer Pancreasfibrose
Z.Allgemein med.48: 1071 (1972)

Rennert,O.M., Frias,J.L., Julius,R.L., Lapointe,D.
The detection of the heterozygote and homozygote in cystic fibrosis by short term lymphocyte culture studies: A defect in RNA methylation
Clin.Pediatr. 11: 351-352 (1972)

Rennert, O.M.
Evaluation of laboratory tests proposed as aids for the diagnosis of cystic fibrosis
Ann.Clin.Lab.Sci.3: 1-12 (1973)

Röttger,P., Bender,S.W. Hauk , H.
Zur Klinik und Morphologie der mukoviszidose
Verh.Dtsch.Ges. Pathol. 55:419-427 (1971)

Rosan,R.C., Shwachman,H. Kulczycki,L.L.
Diabetes mellitus and cystic fibrosis of the pancreas
Am. J. Dis.Child. 104: 625-633(196

Roselund,M.L.
Dietary essential fatty acids in cystic fibrosis
Pediatrics 59: 428-432 (1977)

Rosenbluth,M., Chernick,W.S.
influence of mist tent therapy on sputum viscosity and water content in cystic fibrosis
Arch.Dis.Child. 49: 606-610 (1974)

Rossi,E.
Die moderne Behandlung der Mucoviscidose
Dtsch.med.Wschr.95: 2133-2135 (197

Rotter,J., Kaiser,D.
Einfache Chloridaktivitätsmessung auf der Haut zur Diagnose der Muco viscidose
Z.Kinderheilk. 120: 135-139 (1975)

Saggers,B.A.,Lawson,D., Stern,J., Edgson,A.C.
Rapid method for the detection of cystic fibrosis of the pancreas in children
Arch.Dis.Child. 42: 187-189 (1967)

di Sant'Agnese,P.A., Darling,R.C., et al
Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas
Pediatrics 12: 549-563 (1953 - I)

di Sant'Agnese,P.A., Darling,R.C., et al
Sweat electrolyte disturbances associated with childhood pancreatic disease
Amer.J.Med. 15: 777-784 (1953-II)

di Sant'Agnese,P.A.,
Recent observations on pathogenesis of cystic fibrosis of the pancreas
Pediatrics 24: 313-321 (1959)

di Sant'Agnese, P.A., Powell, G.F.
Eccrine sweat defect in cystic fibrosis
Ann.N.Y. Acad. Sci. 93: 555 - 599 (1962)

di Sant'Agnese, P.A.
Homozygote junge Erwachsene mit Mukoviszidosis
Med. Welt 40: 2120-2122 (1966)

di Sant'Agnese, P.A., Talamo, R.C.
Pathogenesis and physiopathology of cystic fibrosis of the pancreas
New.Engl.J.Med. 277: 1287-1294 u. 1343-1352 (1967)

di Sant'Agnese, P.A.,
Cystic fibrosis
Am.Fam. Physician 7: 102-111 (1973)

di Sant'Agnese, P.A., Davis, P.B.
Research in cystic fibrosis
N.Engl.J.Med. 295: 481-485, 534-541, 597-602 (1976)

Sarsfield,J.K., Davies, J.M.
Negative sweat test and cystic fibrosis
Arch.Dis.Child. 463 - 466 (1975)

Schäppi,R., Siegenthaler, P.
Détermination du sodium et du chlore de la sueur chez des bronchitiques chroniques adultes
Presse Med. 72: 747-749 (1964)

Schlüter, W.
Über eine einfache Methode zur lokalen Schweißgewinnung beim Kinde
Monatsschr.Kinderheilk. 108, 402 (1960)

Schmidt,P.
Der Mekoniumileus bei der Mucoviscidose
Z. Allgemeinmed. 48
1073 - 1078 (1972)

Schultze-Jena, B.S.
Die Bestimmung der Schweißelektrolyte nach Pilocarpin-Iontophorese
Monatsschr.Kinderheilk. 109:
158 - 160 (1961)

Schulz, i.J.,
Frömter, E.
Mikropunktionsuntersuchungen an Schweißdrüsen von Mucoviscidosepatienten u. gesunden Versuchspersonen.in: Mucoviscidose, 2. deutsches Symposium, Erlangen 1968
Hrsg. Windorfer,A., Stephan,U.
Verlag: Thieme, Stuttgart(1968)
S. 12-21

Schumacher, H.
Die Mucoviscidose
Z.Allgemeinmed. 50: 445-447 (1974)

Schwarz,V., Sutcliffe, C.H.,
Style, P.P.
Some hazards of the sweat test
Arch.Dis.Child. 43: 695-701 (1968

Sekelj,P., Belmonte,M.,
Rasmussen.K.,
Mc Dougall,D., Baggs,J.
Survey of electrolytes of unstimulated sweat from the hand in normal and diseased adults
Am.Rev.Respir.Dis.108:603-609 (1973)

Seliger, G., Firooznia,H., Genieser, N.B.
Intestinal obstruction in an adult with cystic fibrosis
Am. J. Dig.Dis. 17: 934-938 (1972)

Shmerling, D.H.
Zur Diagnose und Behandlung der exokrinen Pankresinsuffizienz bei der Mukoviszidose
Z.Allgemeinmedizin 48: 1080-1084 (1972)

Shwachman, H., Leubner,H. Catzell, P.
Mucoviscidosis
Adv.Pediatr. 7,249-323 (1955)

Shwachman, H., Gahm, N..
Studies in cystic fibrosis of the pancreas
New.Engl.J.Med. 255: 999-1001 (1956)

Shwachman,H.,Kulczycki, L.L.
Long-term study of 105 patients with cystic fibrosis
Am.J.Dis.Child. 96: 6-15 (1958)

Shwachman, H., Kulczycki,L.L., Mueller, H.L.
Nasal polyposis in patients with cystic fibrosis
Am.J.Dis.Child 102: 768-769 (1961)

Shwachman, H., Antonowicz,I.
The sweat test in cystic fibrosis
Ann.N.Y.Acad.Sci 93: 600-620 (1962)

Shwachman, H., Dunham,R., Phillips, W.R.
Electrical conductivty of sweat. A simple diagnostic test in children
Pediatrics 32: 85 - 88 (1963)

Shwachman, H., Kulczycki,L.L., Khaw, K.-T.
Studies in cystic fibrosis. A report on 65 patients over 17 jears of age
Pediatrics 36: 689-699 (1965)

Shwachman, H., Mahmoodian, A. — The sweat in cystic fibrosis. A comparison of overnight sweat collection versus the pilocarpine iontophoresis method J.Pediatr.69: 285-287 (1966)

Shwachman, H., Redmond, A., Khaw, K.-T. — Studies in cystic fibrosis. Report of 130 patients diagnosed unter 3 months of age over a 20-year period Pediatrics 46: 335-343 (1970)

Shwachman, H. — Gastro-intestinal manifestations of cystic fibrosis Pediatr.Clin.North Am.22: 787-805 (1975)

Shwachman, H., Kowalski, M., Khaw, K.-T. — Cystic fibrosis. A new outlook. 70 patients above 25 years of age Medicine 56: 129-149 (1977)

Sibinga,M.S., Barbero,G.J. — Studies on sweat secretion in cystic fibrosis: Variability and comparison of methods Am. J. Dis.Child 102: 488 (1961)

Siegenthaler,P. de Haller,R., Favre,H. — Letter to the editor. Sweat sodium levels Lancet I: 538 (1962 - I)

Siegenthaler, P., de Haller, R. — L'influence des facteurs exogênes sur le test de la sueur dans le diagnostic de la mucoviscidose de l'adulte Kongress intern. innere Med. München 1962,S. 670-677 Thieme-Verlag,Stuttgart (1962-II)

Siegenthaler,F., de Haller,R., de Haller,J., Hampai, A., Muller,A.F. — The effect of experimental salt depletion and aldosterone load on sodium and chloride concentration in the sweat of patients with cystic fibrosis and of normal children
Arch.Dis.Child. 39: 61-65 (1964)

Slegers, J.F.G. — The mechanism of sweat-secretion
Pflügers Archiv 279: 265-273 (1964)

Slegers, J.F.G. — Patho-physiological studies of the sweat gland
Pflügers Archiv 290, 231-236 (1966)

Smoller,M., Hsia,D.Y. — Studies on the genetic mechanism of cystic fibrosis of the pancreas
Am. J. Dis.Child. 98: 277-292 (1959)

Spock,A., Heick,H.M.C., Cress,H., Logan,W.S. — Abnormal serum factor in patients with cystic fibrosis of the pancreas
Pediat.Res.I:173-177 (1967)

Sproul,Ann., Huang,N. — Diagnosis of heterozygosity for cystic fibrosis by discriminatory analysis of sweat chloride distribution
J.Pediatr.69: 759-770 (1966)

Steinitz,H. — Probleme der antibiotischen Therapie der Mukoviszidose
Z. Allgemeinmedizin 48: 1085-1089 (1972)

Steinrud,J., Winkel, S., Flensborg, E.W. — Screening for cystic fibrosis with chloride electrode Dan.Med.Bull. 21: 251-255 (1974)

Stephan, U., Sitzmann,F.C. — Über eine neue Möglichkeit zur Behandlung pulmonaler Komplikationen der Mucoviscidose Dtsch.med.Wschr. 90: 2192-2197 (1965)

Stephan,U., Brehm,G. — Zur Diagnose der Mucoviscidose Dtsch.med.Wschr. 94: 1677-1679 (1969)

Stephan,U., Busch,E.W., Dannemann,R. — BM-Test meconium - ein neuer Screening-Test zum Nachweis der Mukoviszidose beim Neugeborenen Klin.Paediatr. 186: 79-83 (1974-I)

Stephan,U. — Fortschritte bei Mukoviszidose Med.Welt 25: 888-892 (1974- II)

Stephan,U., Busch,E.W., Kollberg,H. Hellsing,K. — Cystic fibrosis detection by means of a test-strip Pediatrics 55: 35-38 (1975)

Stephan,U. — Screening auf Mucoviscidose Monatschr.Kinderheilk.124:660-661 (1976 - I)

Stephan,U. — Die Mukoviszidose Internist 17: 336-341 (1976-II)

Struwe, F.E. — Prinzipien der Ernährung der Mukoviszidose Z.Allgemeinmedizin 48: 1092 - 1094 (1972)

Stur, C., Zimprich, F. — Die Bedeutung der Schweißelektrolytkonzentration bei der Differentialdiagnose chronischer unspezifischer Lungenerkrankungen im Kindesalter. Neue Öst.Z.Kinderheilk. 7: 144-150 (1961)

Stur, C. — Schweißelektrolyte beim Neugeborenen. in: Mucoviscidose, 2.dtsch. Symposium, Erlangen 1968, S.55-57. Hrsg. Windorfer A., Stephan, U. Verlag Thieme, Stuttgart (1968)

Stur, C. — Bronchiektasien bei Mucoviscidose. Pneumonologie 143: 174-175 (1970)

Sullivan, A.W. — Radiologic seminar. Pulmonary mucoviscidosis. J.Miss.State Med.Assoc. 14: 398-399 (1973)

Szabo, L., Kenny, M.A., Lee, W. — Direct measurement of chloride in sweat with an ion-selective electrode. Clin.Chem. 19: 727-730 (1973)

Szczepanski, Z. — Sweat bromide test. A diagnostic tool for mucoviscidosis. Z.Kinderheilk. 113: 297-302 (1972)

Szibor, R. — Zystische Fibrose-Screening mit Hilfe eines vereinfachten Nachtschweißtestes. Kinderärztl.Prax. 41: 161-165 (1973)

Szibor, R., Thal, W. — Schweißkonduktometrie in Celluloseazetatfolie - ein vereinfachtes Verfahren zur Diagnostik der zystischen Fibrose. Kinderärztl.Prax. 44: 209-214 (1976)

Talamo,R.C., Raunio,V., Gabriel,O., Pallavicini, J.C., Halbert,S., di Sant'Agnese, P.A.
Immunologic an biochemical comparison of urinary glycoproteins in patients with cystic fibrosis of the pancreas and normal controls
J.Pediatr. 65: 480-494 (1964)

Tarnoky, A.L.
Sweat tests in cystic fibrosis. A comparsion of the thermal test with pilocarpine stimulation at two dose levels
Clin.Biochem. 4: 29-33 (1971)

Tarnoky,A.L., Bayliss,V.M., Bowen, H.J.M., Curnow,R.N., Sherington,J.
The use of electrolyte measurements in the detection of cystic fibrosis
Clin.Chim.Acta 69: 505-513 (1976)

Taussig,L.M., Kattwinkel,J., Friedewald,W.T., di Sant'Agnese,P.A.
A new prognostic score and clinical evaluation system for cystic fibrosis
J.Pediatr. 82: 380-390 (1973)

Tecklin,J.S. Holsclaw, D.S.
Bronchial drainage with aerosol medications in cystic fibrosis
Phys.Ther.56: 999 - 1003 (1976)

Thal,W., Abu-Amna,M. Klaer,U.
Zur Häufigkeit und Diagnose der zystischen Fibrose
Kinderaerztl.Prax. 38: 514-519 (1970)

Tocci,P.M., Mc Key jr.,R.M.
Laboratory confirmation of the diagnosis of cystic fibrosis
Clin.Chem. 22: 1841-1844 (1976)

Toigo,A., Dietz,A., Crane,J.B., Reisner,D.
Sweat electrolytes in chronic pulmonary disease
Ann.intern.Med. 58: 961-968 (1963)

Thomashefski,J.F., Christoforidis,A.J. Abdullah,A.K.
Cystic fibrosis in young adults
Chest 57:28-36 (1970)

Tucker, A.S., Matthews,L.U., Doershuk, C.F.
Roentgen diagnosis of complications of cystic fibrosis
Am.J.Roentgenol. 89: 1048-1059 (1963)

Voog,R., Rambaud,P. Cabanel,G.
Intérêt du test de la sueur systématique dans les bronchites chroniques pour le dépistage des mucoviscidoses a révélation tardive
Poumon.Coeur 27: 101-109 (1971)

Walbaum,R.
La mucoviscidose est-elle transmise par un gène autosomique récessif?
Lille Med. 17: 980-986 (1972)

Ward,J.B.
Cultured cells in cystic fibrosis research. A review
Tex.Rep.Biol.Med. 34: 11-36 (1976)

Waring, W.W.
Current management of cystic fibrosis
Adv.Pediatr. 23: 401-438 (1976)

Warwick,W.J., Hansen,L. — The silver electrode method for rapid analysis of sweat chloride Pediatrics 36: 261-264 (1965)

Warwick,W.J., Pogue,R.E. Gerber,H.U. Nesbitt,C.J. — Survival patterns in cystic fibrosis J.Chronic Dis.28: 609-622 (1975)

Wilson,G.B., Fudenberg,H.H. — Studies on cystic fibrosis using isoelectric focusing. An assay for detection of cystic fibrosis homozygotes and heterozygote carriers from serum Pediatr.Res. 9: 635-640 (1975)

Wood,J.A., Fishman,A.P., Reemtsma,K., Barker,H.G., di Sant'Agnese,P.A. — A comparison of sweat chlorides and intestinal fat absorption in chronic obstructive pulmonary emphysema and fibrocystic disease of the pancreas New Engl.J.Med. 260: 951-957 (195

Wood, R.E., di Sant'Agnese, P.A. — Bioassays of cystic fibrosis factor Lancet II: 1452-1453 (1973)

Wood, R.E., Boat, T.F., Doershuk, C.F. — Cystic fibrosis Am.Rev.Respir.Dis.113: 833-878 (1976)

Wright,S.W., Morton,W.E. — Genetic studies on cystic fibrosi in Hawaii Am.J.Hum.Genet.20: 157-169 (1968)

Zöllner,H., Giese,U. — Mukoviszidose im Kindesalter. Ein Beitrag zur optimalen Schweißgewinnung und -analytik Dtsch.Gesundheitswesen 27: 304-30 (1972)

Lebenslauf

Am 31.10.1946 wurde ich als zweites Kind des Studiendirektors Dr. Hans Holzschneider und seiner Ehefrau Ursula, geb. Mende, in Düsseldorf geboren. Ich bin römisch-katholisch.

Ich besuchte die Volksschule in Düsseldorf-Lörick und anschließend das städtische Humboldt-Gymnasium in Düsseldorf, wo ich 1966 die Reifeprüfung ablegte. Danach leistete ich 18 Monate den Wehrdienst bei der Bundeswehr.

Seit dem Wintersemester 1967/68 studierte ich an der Universität Bonn zuerst ein Semester Naturwissenschaften, danach Humanmedizin.

Im März 1969 legte ich dort die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im September 1970 die ärztliche Vorprüfung ab.

Nach dem ersten klinischen Semester wechselte ich an die Universität Düsseldorf, wo ich am 13.12.1973 die ärztliche Prüfung bestand. Danach war ich als Medizinalassistent am St. Vinzenz-Krankenhaus in Düsseldorf tätig. Am 16.1.1975 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt. Seither befinde ich mich in der Weiterbildung zum Frauenarzt an der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des St. Vinzenz-Krankenhauses bei Prof. Dr.M. Haering.